UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955. — N° 189

LE TRAITEMENT DES FORMES GRAVES DU SYNDROME DE STOKES-ADAMS PAR LES PERFUSIONS D'ADRÉNALINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 7 décembre 1955

PAR

Pierre-Jacques-Philippe DUFOUR,

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Médecine Tropicale.

Né à AGEN, (Lot-et-Garonne), le 10 novembre 1930.

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président.*
FABRE, Professeur .....
Mlle ROUGIER, Professeur ..... *Juges.*
M. RIGAUD, Maître de conférences agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0020

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955. — N° 189

LE TRAITEMENT DES FORMES GRAVES DU SYNDROME DE STOKES-ADAMS PAR LES PERFUSIONS D'ADRÉNALINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 7 décembre 1955

PAR

Pierre-Jacques-Philippe DUFOUR,

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes coloniales,
Externe des Hôpitaux,
Diplômé de Médecine Tropicale.

Né à AGEN, (Lot-et-Garonne), le 10 novembre 1930.

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, Professeur ..... *Président.*
FABRE, Professeur .....
Mlle ROUGIER, Professeur ..... *Juges.*
M. RIGAUD, Maître de conférences agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N. / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLEE
Electroradiol. et clin. d'électric. médic.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clin. chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect.	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique méd. et pharm.	PIFFAULT
Méd. col. et Clin. des mal. exot.	BONNIN
Clin. des mal. cut. et syphil.	JOULIA
Clin. des mal. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérap. et climatol.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD / CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE / ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	MARTIN-DUPONT / DAVID-CHAUSSE / J. RIVIERE / LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DEPAULIS / DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE / CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS / M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE / FAUGERE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / LAPORTE / DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN / LEVY / MORETTI / DAVID-CHAUSSE / RIVIERE / MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

Modeste témoignage de ma tendresse filiale et de ma vive reconnaissance.

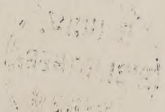
A MA FEMME

Bien tendrement à celle qui partage mes joies et mes peines.

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE



Au Docteur A. BERGAUD

Ancien interne des Hôpitaux,
Ancien chef de Clinique médicale.

Avec tous nos remerciements pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée, ainsi que pour l'intérêt qu'il nous a témoigné.

Nous l'assurons de notre sincère amitié.

Au Docteur H. BRICAUD

A Mesdemoiselles MORIN et CORIS

En toute amitié.

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Officier du Mérite maritime.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur RIGAUD

Maître de conférences agrégé d'Anatomie,
Professeur agrégé des Ecoles de Médecine navale,
Chirurgien des Hôpitaux de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Mademoiselle le Professeur G. ROUGIER

Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur R. FABRE

Professeur de Physiologie,
Directeur de l'Institut d'Education physique,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille militaire,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur P. BROUSTET

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.
Officier de l'Instruction publique,

Qui nous fait aujourd'hui le très grand honneur de présider notre thèse, qu'il a inspirée et guidée.

En témoignage de profonde reconnaissance pour le chaleureux accueil qu'il nous a réservé dans son service, pour la sollicitude dont il nous a toujours entouré et pour les judicieux conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Qu'il nous permette de lui adresser ici nos sentiments respectueux de gratitude.

LE TRAITEMENT DES FORMES GRAVES DU SYNDROME DE STOKES-ADAMS PAR LES PERFUSIONS D'ADRÉNALINE

INTRODUCTION

Dans le travail que nous présentons ici, nous nous sommes proposé de montrer, à l'aide de deux observations personnelles, comment nous envisagions le traitement des formes graves du « syndrome de Stokes-Adams » par la méthode des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline. Au cours de notre exposé, nous tâcherons, dans la mesure du possible, de démontrer la bienfaisante action et l'efficacité des perfusions d'adrénaline.

1. — Depuis la grande épidémie de choléra qui sévit en Europe de 1830 à 1832, et où furent employées pour la première fois des injections salines, les *injections intraveineuses lentes et continues* ont été étudiées par de très nombreux auteurs, notamment Sallet, dont la thèse, parue en 1936 et minutieusement détaillée, nous fournit un certain nombre de renseignements précieux. L'auteur nous dit notamment : « Ce procédé ajoute à la précision de la voie intraveineuse la durée et la régularité, que l'on obtient moins bien par les autres voies. » En effet, alors que les injections rapides sont

d'action brutale et fugace, l'injection continue permet de répartir sur un long laps de temps l'effet de substances très actives et souvent toxiques comme l'adrénaline et d'en introduire des doses beaucoup plus fortes (ainsi ce chien auquel Samson donna 53 mg de la drogue sympathicomimétique et qui les supporta sans dommage). Loeper et Varay, de même, pensent que, grâce à cette méthode, on peut envisager non seulement la thérapeutique « d'urgence », mais aussi administrer des médications « de fond », la plus longue durée permettant une augmentation des doses et vraisemblablement une meilleure utilisation du médicament. D'autre part on a une grande régularité d'introduction et d'action puisque la drogue est introduite à une vitesse bien déterminée, contrôlable et modifiable, alors que *per os* il y a altération par les sucs digestifs et que la vitesse de résorption intramusculaire est inconnue. Enfin, par cette méthode, il semble que l'on soit à l'abri des effets immédiats et souvent graves des injections rapides — l'injection lente permet d'éviter ce que les Américains appellent le « speed shock », ou choc de vitesse, peu différent du choc anaphylactique.

Benard et Sallet ont ensuite étudié la vitesse volumétrique, qui varie entre d'assez larges limites, 40 à 200 cm^3 par heure chez l'adulte, et la concentration pour laquelle il faut tenir compte de la vitesse et de la nature du produit. C'est ainsi que pour l'adrénaline, qui s'élimine vite, il y a un équilibre dynamique entre l'introduction ou « intoxication » et la disparition ou « désintoxication », et il suffit de régler l'injection de telle manière que le produit actif n'atteigne pas dans l'organisme un taux nocif, ce qui permettra l'administration de doses beaucoup plus fortes du produit.

2. — En venant ensuite aux *applications thérapeutiques*, les auteurs, après avoir montré l'utilité et l'efficacité des injections de sérums, pensent que les perfusions d'hormones sont une méthode idéale puisqu'elles se rapprochent le plus du phénomène naturel de la sécrétion — et se différencient

bien des injections discontinues, lesquelles une fois l'effet propre à l'hormone donné, entraînent secondairement des réactions compensatrices qui peuvent annihiler ou même inverser les effets précédents.

S'inspirant des travaux de Desmaret, Labbé et Boulin, Baudouin, Hervy et Lewin, les auteurs concluent que la vitesse minima d'introduction de l'adrénaline, c'est-à-dire le seuil efficace, semble être de 0,01 mg par kilo et par heure. Par la suite, de très nombreux auteurs se sont penchés sur le problème, et tous, tels Hyman, Baudouin, Ravina et Tardieu, ont vanté l'intérêt et l'efficacité des perfusions continues. N'est-il pas normal qu'un organisme malade, donc déjà moins résistant, supporte fort mal la brusque aggression d'un produit dont le taux augmente brutalement dans le sang et disparaît tout aussi rapidement par élimination ou destruction?

En résumé, nous pouvons dire que l'application de la méthode des injections intraveineuses lentes et continues a donné des résultats positifs dans des cas très divers, qu'il s'agisse de chocs chirurgicaux ou obstétricaux, de collapsus cardio-vasculaires, hypotensions permanentes, hémorragies, insuffisance surrénale lente, crises d'asthme, etc., mais que cette perfusion doit être menée avec une prudence extrême; il faut surveiller sans relâche la dose et la vitesse horaire ainsi que l'état général du malade : tension artérielle, pouls et respiration principalement. A cette seule condition, l'injection intraveineuse lente sera bien supérieure à toute autre méthode, le sang recevant directement et avec une précision posologique exceptionnelle la substance même du médicament administré, cette substance agissant d'une manière régulière et soutenue avec une vitesse définie, contrôlable et modifiable, d'où sûreté et innocuité de la méthode.

3. — Après que Vulpian eut trouvé dans la moelle surrénale et le sang une substance qui se colorait en vert par le perchlorure de fer et en rose par l'iode, la découverte de

l'*Adrénaline* synthétique, en 1901, par Takamine et Aldrich devait révolutionner la physiologie cardio-vasculaire et en particulier la thérapeutique de la syncope cardiaque. Il devenait alors tout à fait naturel d'utiliser son action cardiaque énergique, son grand pouvoir hypertensif et ses propriétés vaso-constrictives. De multiples et continuelles recherches des auteurs sur les propriétés diverses de la drogue sympathicomimétique ont abouti à des résultats présentant un intérêt extrême et ouvrant des perspectives étendues sur les applications thérapeutiques de l'adrénaline, mais on ne peut cependant manquer d'être frappé par l'opposition de certaines conclusions formulées par le laboratoire et par la clinique. « Certes, il n'y a qu'à accepter les faits et enregistrer avec satisfaction toutes les conquêtes thérapeutiques nouvelles, c'est là le but de la médecine, mais il est cependant indispensable de s'en remettre de temps en temps au contrôle expérimental afin d'éviter l'écueil d'un empirisme grossier susceptible de nuire à la précision et à la netteté des résultats obtenus. » (Heymans.) C'est ce qui se passa pour l'adrénaline lorsqu'elle fut employée dans les syndromes de Stokes-Adams, et nous verrons que les résultats expérimentaux et cliniques ayant suscité de nombreuses discussions sont loin d'être tous concordants

4. — Quant au traitement des formes graves du syndrome de Stokes-Adams, nous n'avons trouvé dans la littérature ancienne et moderne aucun cas connu et observé de ce syndrome traité par les perfusions d'adrénaline. Aussi nous ne présenterons ici que deux observations personnelles de malades atteints de cette affection et traités par la méthode en question.

C'est pourquoi le travail que nous abordons ici sera divisé en trois chapitres d'inégale importance :

1° Notre but, dans le bref exposé du premier chapitre, sera de résumer l'état de nos connaissances actuelles sur les effets

cardiaques de l'adrénaline injectée par voie intraveineuse et sur son mode d'action, aujourd'hui encore sujets à de nombreuses controverses.

2° Nous étudierons ensuite le rôle joué par l'adrénaline — employée par diverses voies — et ses effets dans les dissociations auriculo-ventriculaires. Nous montrerons que les résultats obtenus par divers travaux expérimentaux, quoique discordants, ont autorisé des essais cliniques le plus souvent excellents.

3° Enfin nous terminerons en nous efforçant, à l'aide de nos deux observations personnelles, de mettre en lumière l'efficacité de l'application thérapeutique de l'adrénaline en injection intraveineuse lente et continue dans les formes graves de syndrome de Stokes-Adams.

CHAPITRE PREMIER

ADRENALINE ET CŒUR

EXPERIMENTATION

Il est classique depuis fort longtemps de définir l'adrénaline comme le type même des substances sympathicomimétiques, c'est-à-dire « des substances qui peuvent mimer ou reproduire d'une façon plus ou moins parfaite les effets d'excitation du sympathique, dans les multiples domaines où cet appareil intervient soit comme moteur, soit comme inhibiteur » (Tiffeneau). Les effets ordinaires de l'adrénaline sont donc analogues à ceux obtenus par l'excitation des extrémités des fibres post-ganglionnaires des nerfs sympathiques, à l'exception toutefois de certaines d'entre elles, telles que les fibres sécrétrices des glandes sudoripares. On pourrait donc croire que l'adrénaline excite ces terminaisons; en réalité la question n'est pas si simple, et Tiffeneau considère que ces « poisons autonomes » agissent au-delà des terminaisons nerveuses sympathiques puisque leur action persiste après dégénérescence nerveuse. Elle agit également sur des cellules qui sont dépourvues d'innervation aussi bien que sur des organes embryonnaires. Benard a enfin montré que les courants d'action, témoins constants de l'excitation nerveuse, étaient impossibles à déceler dans les glandes ou les muscles lisses, sous l'influence de l'adrénaline. On a été ainsi amené à supposer que l'adrénaline apparaissait comme la conséquence de l'excitation nerveuse, prenant naissance au niveau des terminaisons nerveuses et étant un vérita-

ble agent de la réponse musculaire ou glandulaire. Ce serait un médiateur chimique, c'est-à-dire une hormone tissulaire interposée fonctionnellement entre le nerf et le récepteur.

Toutes ces connaissances font donc de l'adrénaline la substance sympathicomimétique parfaite.

Au contact de la cellule qui représente son point d'attaque, le mécanisme intime de l'action de l'adrénaline devient, comme pour toutes les hormones, hypothétique. Elle provoquerait des modifications physico-chimiques réversibles dans la structure même du protoplasme cellulaire, « aboutissant à une phase sol-gel du colloïde protoplasmique, et consistant finalement en déplacements d'ions et modifications du pH cellulaire, présidant en somme à des processus d'oxydation ou de réduction » (Sézary et Lenègre). Par contre, les effets généraux sur l'organisme sont mieux connus, et ce sont eux que nous rappellerons maintenant pour mémoire avant de passer à l'étude expérimentale plus détaillée de l'action cardiaque de l'adrénaline.

L'adrénaline, produit de la sécrétion interne de la médullo-surrénale, est une hormone au sens strict du mot. Bargeton a ainsi défini son action:

a) elle agit comme le sympathique : sympatho-mimétique;

b) elle agit pour lui (c'est-à-dire qu'elle est un intermédiaire entre l'excitation sympathique et l'effet sympathique) : sympatho-effective;

c) elle active le sympathique : sympatho-tonique;

d) elle naît de son excitation : le sympathique étant « adrénalino-génétique ».

Ses effets physiologiques sont éminemment variables, fonctions du mode d'administration, de la quantité du produit injecté, de l'état de l'organe récepteur, de la concentration des divers électrolytes dans le sang. D'autre part elle agit à dose infinitésimale, et, étant extrêmement diffusible, son action est brutale et de courte durée :

1° *Sur l'appareil circulatoire :*

a) Sur les vaisseaux : vaso-constriction intense et généralisée, surtout périphérique, à l'exception cependant des vaisseaux cérébraux, coronaires, pulmonaires et squelettiques qui se dilatent.

Cette vaso-constriction porte surtout sur les artérioles, riches en fibres musculaires. La conséquence en est une hypertension artérielle franche, suivie rapidement d'un chute lente avec hypotension secondaire. Elle se traduit également par une diminution de volume des organes.

Augmentation du tonus et de la résistance des capillaires (cette dernière apparaît plus tardivement et serait due à l'action de l'adrénochrome, produit d'oxydation de l'adrénaline).

b) Sur la rate : spléno-contraction.

2° *Sur l'appareil respiratoire :*

Réduction de l'amplitude et de la fréquence des mouvements respiratoires. Elle provoque aussi un relâchement de la musculature bronchique.

3° *Sur les autres muscles viscéraux :*

Diminution de la tonicité et relâchement des muscles du tube digestif, de l'appareil urinaire. Contraction du muscle utérin et des muscles du cuir chevelu. Enfin, agissant sur les muscles dilatateurs de la pupille, elle a un effet mydriatique.

4° *Sur le muscle squelettique :*

Le muscle fatigué récupère en partie sa contractilité par suite d'une réduction de sa chronaxie, ce qui atténue l'hétérochronisme neuro-musculaire de la fatigue.

5° *Sur les glandes :*

Elle renforce la sécrétion des glandes innervées par le sympathique.

6° *Sur le métabolisme des glucides :*

Hyperglycémie et glycosurie (par mobilisation du glycogène hépatique et musculaire).

7° *Sur la thermogénèse :*

Action stimulante sur les combustions cellulaires, d'où élévation du métabolisme basal et élévation thermique légère.

Depuis qu'Oliver et Schafer, en 1895, ont étudié le pouvoir hypertensif des extraits de capsule surrénale; depuis que J.-P. Langlois, dans sa thèse en 1897, a mis en évidence le mode d'action de la substance active de ces organes, substance qui a pu être identifiée sous une forme bien définie et synthétisée par la suite par Takamine et Aldrich en 1901; après enfin que Barger et Dale en 1910 aient constaté que les effets de ce principe essentiel étaient ceux de l'excitation des fibres sympathiques, d'innombrables travaux, tant expérimentaux que cliniques, ont été rapportés sur les effets cardio-vasculaires et plus spécialement cardiaques de l'adrénaline.

Si l'on prend un cœur de mammifère isolé et perfusé avec du liquide de Locke renfermant de l'adrénaline en solution, on observe :

1° un effet chronotrope positif : le rythme cardiaque est accéléré mais quelquefois aussi altéré;

2° un effet inotrope positif : l'amplitude et l'énergie des contractions auriculaires et ventriculaires augmentent, la systole devenant plus brutale;

3° un effet dromotrope positif : l'adrénaline abrège la conduction auriculo-ventriculaire et rétablit la conductibilité du faisceau de His.

Tous ces effets s'atténuent rapidement, mais sont indéfiniment renouvelables.

En passant en revue les travaux de différents auteurs, nous

allons voir que leurs conclusions le plus souvent ne concordent pas avec le tableau d'ensemble que nous venons de tracer et que leurs opinions sur le mode d'action de l'adrénaline sont la plupart du temps divergentes.

C'est ainsi qu'Oliver et Schafer en 1894, N. Cybulski en 1895, ont montré que les extraits de glandes surrénales ralentissaient un cœur normalement innervé. Les travaux de Langlois, de Gottlieb en 1899, ainsi que ceux de S. W. Vincent en 1910, confirmèrent cette bradycardie adrénalinique; Tigerstedt, puis Kobacher et Rigler en 1929, expliquant ce ralentissement cardiaque par une inhibition d'origine vagale, puisque la bradycardie n'apparaissait pas lorsque les deux nerfs pneumogastriques étaient sectionnés au cou de l'animal d'expérience.

En 1904, X. Mathieu, utilisant des chiens de 6,500 kg auxquels il injectait dans la carotide 0,5 mg d'adrénaline, constatait sur les tracés trois phases bien distinctes : à une première période de ralentissement succédait une phase d'accélération pendant quelques minutes, avant que le cœur ne revienne à son rythme normal antérieur. Pour des doses ni trop fortes ni trop souvent répétées, les résultats furent toujours identiques. L'auteur, se référant à l'opinion de Biedl et Reiner ainsi qu'à celle de Khan, attribue à la bradycardie une origine centrale réflexe, le ralentissement se produisant par inhibition d'origine vagale, alors que la deuxième phase d'accélération serait due à une inexcitabilité momentanée et fugace de ces mêmes nerfs pneumogastriques.

La même année, Plumier rapporte plusieurs expériences effectuées sur des cœurs de chiens et de lapins extraits du corps et perfusés avec du liquide de Locke contenant 0,25 cm^3 de solution d'adrénaline à 1 ‰. Dans tous les cas, l'auteur constate une augmentation très nette de l'activité cardiaque : quelques secondes seulement après l'injection, le cœur s'accélère et l'amplitude des contractions augmente pendant un temps assez court. Avec des doses plus fortes, il observe le même renforcement de l'énergie systolique des ventricules,

mais après une accélération de courte durée le cœur se ralentit pendant quelques minutes.

En 1911, Brodie et Cullis, utilisant pour leurs travaux des cœurs de lapin isolés et perfusés, montrent que l'administration de petites doses de la drogue sympathicomimétique provoque une stimulation cardiaque malgré une légère diminution initiale du débit coronaire, tandis que des doses plus fortes entraînent la même petite diminution du débit, mais suivie ici d'une augmentation à la fois très forte et durable, l'énergie ventriculaire étant augmentée dans les mêmes proportions.

En 1913, Cullis et Tribe, étudiant la distribution de nerfs dans le cœur, mettent en évidence le fait que l'adrénaline a une action pratiquement identique avant et après section du faisceau conducteur de His, les effets chronotropes et inotropes positifs étant caractéristiques de l'action de cette drogue.

Hoskins et Lovellette, l'année suivante, ont étudié d'une façon plus détaillée l'action de l'adrénaline sur le taux des pulsations artérielles. Pour cela, ils ont injecté dans la veine fémorale de plusieurs chiens, sous anesthésie, 3 à 8 cm³ d'adrénaline à 1/50.000 et ont déterminé le taux cardiaque d'après le nombre de pulsations perçues au niveau de l'artère fémorale. Ils ont ensuite comparé le résultat de leurs expériences avec l'élévation de la pression artérielle; ainsi :

	POULS FEMORAL		PRESSION SANGUINE	
	Avant l'injection	Après l'injection	Avant l'injection	Après l'injection
N° 1	174	198	108	134
	174	210	108	192
N° 2	150	162	92	116
	150	204	92	124
N° 3	204	252	82	114
N° 4	162	198	96	128
N° 5	180	228	96	104
N° 6	174	210	108	190
N° 7	162	252	82	160

Les résultats globaux de leurs expériences portant sur 28 chiens ont été les suivants :

18 fois (soit 64,1 %) on note une simple accélération;

5 fois (soit 17,3 %) le cœur se ralentit;

4 fois (soit 14,3 %) le cœur s'accéléra quand la pression sanguine commença à augmenter, puis se ralentit lorsque la tension atteignit des chiffres assez élevés;

1 fois (soit 4,3 %) il n'y eut aucune modification.

Dans tous les cas le ralentissement se produisit par la suite avant que la pression ne soit revenue à son niveau initial.

On remarque donc le plus souvent une accélération cardiaque et une augmentation de la pression sanguine, ce qui tend à démontrer une stimulation du cœur suffisante dans ces cas. Stimulation qui, pour les auteurs, serait due à l'effet accumulé de l'impulsion nerveuse, de l'impulsion chimique et de la « venosity » du sang, et grâce à la diminution du tonus vagal.

Meek et Eyster, l'année suivante, ont repris les expériences de Hoskins, mais ils ont injecté de l'adrénaline à des chiens qui n'étaient pas anesthésiés, et dont les vagues étaient intacts. Employant des doses de 2 à 3 cm^3 d'adrénaline à des dilutions variant entre 1/50.000 et 1/500.000, ils ont obtenu, sur un total de 25 expériences, un ralentissement du rythme cardiaque 23 fois. Pour ces auteurs, l'action de l'adrénaline est donc double : elle inhibe le cœur de manière réflexe par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques, et l'accélération, quand elle se produit, serait due à une stimulation directe et non à une baisse du tonus vagal, cette baisse étant rapportée par les auteurs à un effet de l'anesthésie à l'éther dans les expériences de Hoskins.

Cybuski, Langley et Mathieu avaient déjà pensé eux aussi à une paralysie transitoire du nerf pneumogastrique, ayant montré expérimentalement que, pendant la phase d'accélé-

ration, la faradisation du bout central du vague n'était suivie d'aucun effet. Nous verrons par la suite que les résultats électrocardiographiques et les expériences de Lemaire, en 1953, démentent cette façon de voir et sont davantage en faveur d'une intervention du système cardio-accélérateur. C'est également à cette action de l'adrénaline sur les terminaisons sympathiques intracardiaques que D. Routier et Danielopolu attribuent l'effet accélérateur de la drogue, comme nous le verrons au chapitre suivant.

L. Binet, en 1917, résume l'opinion des précédents auteurs en montrant que l'adrénaline a sur le cœur une action double. En premier lieu elle augmente l'énergie du muscle cardiaque et en second lieu elle ralentit d'abord, puis accélère la fréquence des battements cardiaques. Cet auteur signale l'apparition sur les tracés, sous l'influence de ce produit, d'extra-systoles de rythme alternant, et parfois même il se produit une disparition du bloc.

En 1920, Reed, aux Etats-Unis, étudia l'action de l'adrénaline sur des cœurs isolés et perfusés de grenouilles avec des dilutions de 1/10.000 à 1/300.000. Les résultats de ses expériences montrent que le phénomène le plus constant est une augmentation de l'efficacité des contractions. La fréquence cardiaque est en effet sujette à de nombreuses variations, attribuées par l'auteur au fait que le cœur de grenouille a un seuil plus élevé que celui des mammifères. Il a montré également que les ventricules sont bien plus sensibles à l'adrénaline que les oreillettes et pense que cette drogue agit essentiellement et d'une manière directe sur le myocarde, puisque l'atropine ne modifie en rien les résultats obtenus. Cette action musculaire directe de l'adrénaline avait déjà été évoquée en France par Lutembacher, qui reconnaissait à l'adrénaline une action indéniable sur l'excitabilité myocardique, cette drogue ayant à la fois des effets « excito-sympathiques » et « excito-musculaires » puissants.

En 1923, Elsa Claes entreprit une série de recherches sur des cœurs de lapin isolés et perfusés avec du sérum de Locke

chauffé à 38° et la plupart du temps ne contenant pas d'oxygène afin d'éviter toute oxydation de l'adrénaline. Elle utilise une solution d'adrénaline à 1 ‰ contenant 0,5 % de chlorétone, à la dose de 0,002 g par litre de perfusion. Toutes ses expériences sont scindées en trois phases bien distinctes :

1° *Phase de dépression initiale.*

Sur 101 passages d'adrénaline, ou d'extraits de capsules surrénales, Claes note 25 % de réactions négatives. Cette première période de dépression porte surtout sur l'effet inotrope de la drogue : alors que l'énergie et l'amplitude des contractions cardiaques sont constamment diminuées, la fréquence reste inchangée ou se ralentit très légèrement. Ces résultats négatifs seraient dus, ainsi que le pensent Collip, Synders et Martin, à une augmentation de la concentration en ions H des tissus et du milieu qui les baigne. En effet, quand la concentration de l'adrénaline devient suffisante, cet effet disparaît.

2° *Phase d'excitation.*

Sur 101 passages, l'auteur obtient 86 cas d'excitation nette, et ici l'excitation porte à la fois et d'une manière très marquée sur les effets chronotropes de l'adrénaline (la diastole est raccourcie alors que la systole reste inchangée) et inotropes. La durée de cette deuxième période est fonction des doses employées.

Solutions	Temps	Contractions/m	Systoles mm/haut
Locke	4 h. 26	75	16
	4 h. 38	58	12
Locke + Adrénaline	4 h. 39	134	39
	4 h. 40		

3° *Phase de dépression finale.*

C'est l'amplitude de la contraction qui diminue la première, bientôt suivie par un ralentissement de la fréquence.

Cette troisième période serait due au fait que la fibre myocardique, ayant entamé sa réserve de glycogène, serait épuisée et intoxiquée, et le muscle cardiaque, quoique toujours excité, ne répondrait qu'imparfaitement à l'adrénaline. « Ce n'est pas un épuisement de l'excitabilité du sympathique, mais un épuisement de la propriété réactionnelle du système musculaire. »

Claes entreprit alors une nouvelle série de recherches en ajoutant à la perfusion du sérum glucosé isotonique; les travaux de Muller, Cruickshand et Patterson avaient en effet montré que lorsque l'activité cardiaque augmentait sous l'influence de l'adrénaline, le cœur empruntait au glucose plasmatique l'énergie nécessaire à l'exagération de son travail. Les résultats de Claes furent d'ailleurs très probants, puisque, sous l'influence de la perfusion glucosée et adrénalinée, les effets inotropes et chronotropes positifs persistèrent très longtemps : c'est ainsi que dans une expérience, treize minutes après le début de l'injection, le cœur était toujours à sa phase d'excitation. On peut donc en conclure que le sérum glucosé « favorise » et « prolonge » les effets cardiovasculaires de l'adrénaline.

Entre 1926 et 1930, de nombreux auteurs, tels Hammouda et Kinosita, Smith, Miller et Graber, Hausler, présentent des travaux contradictoires sur l'effet constricteur ou dilatateur de l'adrénaline. Pour les uns, le débit coronaire augmenterait, pour d'autres, il diminuerait, mais tous sont d'accord pour reconnaître que la drogue sympathicomimétique, même à très petites doses, entraîne un effet stimulant très distinct sur le cœur, effet qu'indique l'accélération du rythme cardiaque et l'augmentation de l'amplitude des contractions ventriculaires. De même, en 1927, Gradinesco, comparant les effets cardiaques de l'adrénaline et de l'éphédrine, montre que, sur le cœur isolé et perfusé, 1 goutte de la solution d'adrénaline au 1 ‰ provoque une très nette augmentation de la tonicité du myocarde, alors que l'éphédrine, même à

doses plus fortes, entraîne une nette dépression. Bien plus, sur ce cœur déprimé, l'injection d'une nouvelle goutte d'adrénaline se traduit par un renforcement des battements cardiaques.

Si la plupart des physiologistes s'accordent à reconnaître que l'adrénaline est une substance sympathicomimétique parfaite, certains cependant considèrent que ses effets peuvent être inversés dans certaines conditions. C'est ainsi que Petzetakis et Vlachis, tout en reconnaissant que l'hormone médullo-surrénale renforce l'activité cardiaque par excitation du sympathique, rapportent leurs observations personnelles faites en 1926 sur des sujets jeunes dont l'appareil cardio-vasculaire était normal. Ils injectent de l'adrénaline par voie veineuse et obtiennent les résultats suivants, différents suivant les doses injectées :

1° Avec des solutions de 1/50.000, ils observent sur les tracés jugulaires une courte phase de ralentissement, puis une légère accélération avec alternative des deux, et, pour terminer, une arythmie simple sinusale.

2° A partir de 1/16.000, les résultats sont à peu près identiques; il y a en plus quelques extra-systoles.

3° A partir de 1/8.000, ils observent :

a) une première phase d'accélération intense durant 15 à 20 secondes, avec un rythme nodal des plus nets et parfois des complexes ventriculaires précédant les atriogrammes P. L'amplitude de P augmente et l'espace PR s'allonge assez rapidement;

b) à cette première phase succède une phase de ralentissement avec des extra-systoles le plus souvent droites, et, lorsque la bradycardie s'accuse, les extra-systoles disparaissent et une véritable dissociation auriculo-ventriculaire s'installe durant 20 à 50 secondes ou même plus avec des pauses ventriculaires très courtes;

c) une troisième phase de ralentissement avec arythmie sinusale, rythme bigéminé ou trigéminé;

d) enfin on note un retour du rythme normal, annoncé par un diphasisme de l'onde P, parfois même négative.

4° Avec des doses de l'ordre de 1/4 à 1 mg, on observe des troubles de conductibilité plus durables, le retour à la normale, n'ayant lieu que 10 à 30 minutes après le début de l'injection.

Si l'on injecte entre temps de l'atropine, on n'observe plus qu'une arythmie sinusale avec quelques extra-systoles; il n'y a plus de « bloc adrénalinique ». Petzetakis considère donc l'adrénaline comme une substance amphotrope à prédominance vagotrope — mais son action est transitoire, car elle est rapidement détruite ou altérée par les « humeurs alcalines » de l'organisme, devenant une substance inactive en 15 à 30 minutes.

D'autres travaux expérimentaux sont venus confirmer en 1931 les premières conclusions de l'auteur, et l'injection de diverses solutions d'adrénaline à dilutions variables dans la veine marginale de l'oreille de lapins a mis en évidence un ralentissement du rythme et des troubles de la conductibilité auriculo-ventriculaire.

Si Eppinger et Hess ont démontré que l'adrénaline excitait exclusivement le sympathique, si Petzetakis a soutenu l'action à prédominance vagotrope de cette même drogue, Daniclopolu et Carniol, eux, ont pensé que l'adrénaline excitait à la fois le sympathique et le pneumogastrique, mais avec une prédominance pour le premier nommé.

Ces auteurs ont en effet montré que de petites doses d'adrénaline provoquaient une vaso-dilatation par action amphomimétique à prédominance parasympathique. Par contre, l'administration de doses plus fortes est suivie d'une vaso-constriction, l'action sympathique étant prédominante ici. En effet, dans le premer cas, si l'on empêche l'action sympathicomimétique par un sympathicolytique quelconque, tel le

883 F, on obtient une vaso-dilatation plus forte, tandis qu'avec l'atropine qui inhibe les nerfs pneumogastriques on a une vaso-constriction, car l'action sympathique l'emporte.

De même, dans le deuxième cas, si l'on empêche l'action parasympathique par de l'atropine, on a une vaso-constriction plus importante, et avec le 883 F on obtient au contraire un effet vaso-dilatateur, l'action sympathicomimétique étant supprimée.

Les auteurs admettent donc que l'adrénaline agit sur la cellule même de l'organe effecteur, au niveau de laquelle se trouveraient deux récepteurs différents, mais l'existence de tels corps ou de telles substances n'a pas été prouvée.

Lorsque le cœur s'arrête brusquement, les cellules musculaires du myocarde restent pendant quelques minutes excitables, « se trouvant dans un état de préparation, de sensibilisation tant par l'action de facteurs excitants qu'inhibiteurs ». Si on injecte alors une substance amphomimétique telle que l'adrénaline, elle ne pourra agir que dans un seul sens, son action parasympathique empêchant l'effet de réanimation dû à son action sympathique. C'est pourquoi Danielopolu préconise de faire une injection d'atropine avant toute administration d'adrénaline dans tous les cas d'arrêt cardiaque. Cependant cette injection doit être faite rapidement; il faut, en effet, qu'une légère pression s'inscrive encore à la carotide, signe de l'existence de quelques contractions auriculaires efficaces permettant une certaine diffusion du sang dans les veines de Thébésius et dans les coronaires ainsi que dans la portion initiale de l'aorte. Lorsque l'adrénaline n'a plus la possibilité de pénétrer dans les coronaires, l'organe ne peut plus être réanimé; cependant, dans quelques cas le facteur mécanique de la piqûre peut encore jouer un rôle : c'est ainsi que le myocarde de sujets morts du typhus a pu être excité une heure après la cessation de toute contraction efficace.

En 1933 et 1934, Nathanson, comme nous le verrons plus loin, a étudié l'action de l'adrénaline et de drogues apparen-

tées chimiquement à cette dernière sur l'arrêt cardiaque provoqué par compression carotidienne. Il pense que l'adrénaline agit directement sur la fibre musculaire cardiaque, puisqu'elle est capable d'augmenter la fréquence de battements d'un cœur désafférenté, mais la stimulation des nerfs accélérateurs jouerait également en partie.

En 1938, P. Chauchard, à la suite des travaux de Lapicque, étudia le mode d'action des agents modificateurs du rythme cardiaque sur l'excitabilité du cœur et de ses nerfs extrinsèques. Pour cela il mesura successivement la chronaxie du myocarde ventriculaire et celle du faisceau conducteur auriculo-ventriculaire. Ses résultats montrèrent une double action des substances modificatrices de la fréquence cardiaque : tout d'abord il y a une variation de la vitesse fonctionnelle des éléments myocardiques, selon que les deux chronaxies varient dans un sens ou dans l'autre. D'autre part, il se produit un changement dans la valeur du rapport entre les deux chronaxies.

Ainsi l'adrénaline, qui augmente à la fois la chronaxie du myocarde et celle du faisceau de His, ralentit la vitesse des fibres myocardiques, mais favorise en même temps le système sympathique. En second lieu elle écarte la valeur des deux chronaxies, ce qui coïncide avec une accélération du rythme. Tel est, grossièrement résumé, l'effet bathmotrope de l'adrénaline.

De 1940 à 1950, de nombreux travaux ont paru sur les effets cardiaques de l'hormone médullo-surrénale. Les auteurs, comparant souvent l'action de l'adrénaline avec celle de la noradrénaline, récemment découverte, reconnaissent pour la plupart une nette action inotrope positive en faveur de l'adrénaline, mais, dès qu'il s'agit de l'effet chronotrope et du mode d'action de la drogue, l'accord est encore loin d'être réalisé. C'est ainsi que Krop, en 1944, a montré que l'adrénaline avait une action inotrope très marquée. Sezary et Lenègre admettent eux aussi une action très efficace de la drogue sur l'énergie systolique. Quant à la bradycardie, ils

reconnaissent un mode d'action d'origine centrale, puisque la vagotonie ou l'atropinisation la suppriment. Allen en 1946, West en 1947, avec des cœurs de grenouille isolés et perfusés, Ahlquist en 1948, expérimentent sur des cœurs de chats et de lapins, ainsi que Marsh, Pelletier, Ross et Goldenberg. Barcroft, Burn et Hutcheon, Folkow, Frost et Uvnas en 1949, ainsi que Contamin en France, rapportèrent tous de leurs expériences des effets chronotropes et inotropes positifs sous l'influence de l'adrénaline. La fréquence et le rendement cardiaque subissaient une augmentation très nette; par contre, les uns soutenaient que le débit coronaire était augmenté, les autres qu'il diminuait et souvent dans de fortes proportions; certains préféraient la noradrénaline à l'adrénaline; pour d'autres, seul l'inverse était vérifié. Barcroft, en particulier, a montré que si chez le sujet normal l'action de ces deux drogues n'est pas identique, cela vient de ce que le réflexe d'inhibition vagale sous l'influence de l'augmentation de la pression sanguine prédomine lorsqu'on administre de la noradrénaline. Au contraire, si l'on injecte de l'adrénaline, l'action directe sur la fibre myocardique l'emporte sur l'action réflexe, et il en résulte une accélération du rythme. Cependant Stacey, en 1949, a obtenu chez le sujet normal, avec l'adrénaline comme avec la noradrénaline, une bradycardie. Pour cet auteur, l'effet inhibiteur réflexe prédomine sur le système sympathique, que cette action soit centrale ou périphérique. Il affirme que la drogue agit directement sur les cellules de l'organe effecteur au niveau duquel, pour Cannon, elle s'allierait à une substance tissulaire pour réaliser un complexe, qui, selon les cas, serait inhibiteur ou excitateur. Bacq pense que cette différence d'action proviendrait plutôt d'une transformation de l'adrénaline soit en dérivé oxydé, soit en dérivé méthylé.

Ces conclusions de Contamin, parues en 1948, sont en accord avec celles de Hermann, qui, dans son *Traité sur la physiologie de la circulation du sang*, reconnaît à l'adrénaline une action directe sur le tissu nodal et le myocarde. Pour cet

auteur, les effets chronotrope, inotrope, tonotrope et dromotrope sont positifs; par contre, l'action bathmotrope est négative : l'adrénaline, tout comme l'excitation faradique des nerfs accélérateurs, provoque une diminution de l'excitabilité malgré un léger raccourcissement de la période réfractaire.

En 1950, Fabre et Rougier, Savy, Nickerson, établissent que, sur le cœur isolé et perfusé, l'adrénaline provoque une accélération du rythme et un renforcement de l'amplitude et de l'énergie des contractions. Par contre, sur le cœur *in situ*, la même injection entraîne une première phase de tachycardie suivie de bradycardie par voie réflexe. Greiner et Garb, la même année, ont étudié l'action de différentes drogues sur l'énergie, l'irritabilité et l'automatisme du muscle cardiaque. Pour cela, ils ont utilisé le muscle papillaire du ventricule droit d'un chat, préparation de Cattell et Gold plongée dans une solution de Locke oxygénée et stimulée électriquement à un taux de 30 stimuli par minute. Ils ont montré, tout d'abord, que toutes les drogues sympathicomimétiques : adrénaline, noradrénaline et isopropyladrénaline en particulier, augmentent la force de concentration cardiaque, sans pouvoir établir cependant de rapport exact entre ces drogues. D'autre part, en employant 53 stimuli à la minute, ils ont montré que ces trois produits abaissent graduellement le seuil d'irritabilité de 10 % environ avec une concentration de 1/1.000.000 et en même temps augmentent l'automatisme ventriculaire, la concentration nécessaire pour l'adrénaline variant entre $1{,}08 \times 10^{-3}$ et $5{,}4 \times 10^{-3}$. Cette augmentation de l'irritabilité myocardique avait déjà été mise en évidence en 1948 par Ramos, à Mexico, sur des cœurs de chats énervés.

De son côté, Melville, la même année, utilisant des cœurs de lapin isolés et perfusés, a publié les résultats suivants :

— avec des doses de 0,000.012, il note une légère accélération cardiaque et une diminution transitoire du débit coronaire, sans aucune modification dans l'ampleur des contractions;

— avec des doses de 0,000.006 la diminution du débit coronaire est plus prononcée, mais l'accélération est plus marquée également et l'amplitude de l'énergie systolique augmente;

— avec des doses de 0,0003, les effets sont encore plus prononcés;

— avec des doses de 0,008, on a surtout une augmentation de l'amplitude des contractions; cependant le rythme cardiaque est toujours accéléré (c'est ainsi que le nombre de contractions, qui était aux alentours de 129 avant l'injection, varie entre 130 et 220 par la suite).

D'un autre point de vue, Linquette et Niquet, en 1950, ont étudié l'action de l'adrénaline intraveineuse chez l'homme, et ses applications thérapeutiques. C'est ainsi que, chez le sujet sain, ils ont noté, au point de vue cardio-vasculaire, que l'injection de 1/40 de mg d'adrénaline provoquait, après une période latente de 20 à 30 secondes, une accélération du pouls, qui était maxima 1 minute après environ et qui disparaissait au bout de 3 minutes. Le pouls était mieux frappé, moins ample et plus tendu. La bradycardie initiale habituelle chez l'animal n'a jamais été observée. Mais ces résultats ne sont que des moyennes, les variations sont parfois plus ou moins importantes, cela dépend de la susceptibilité particulière de chaque sujet : les réactions sont plus marquées, par exemple, chez les dystoniques vago-sympathiques. En même temps, la pression sanguine maxima augmente de 4 cm de Hg environ pendant 3 minutes, suivie d'une hypotension lorsqu'on emploie de fortes doses. Les pressions moyenne et minima ne sont qu'exceptionnellement influencées. Les auteurs ne signalent aucune modification de l'électrocardiogramme. Ils ont également étudié l'action de l'adrénaline chez les cardiaques. Là ils se sont aperçus que si la respiration devenait moins pénible et moins angoissante, si la tension et le pouls étaient peu modifiés, par contre les troubles du rythme antérieur

étaient aggravés, les désordres électrocardiographiques étaient accentués, avec parfois même apparition de troubles nouveaux tels que crochetage de QRS, micro-voltage, extrasystoles, inversion ou disparition de T. Chez les coronariens, en particulier, l'emploi de l'adrénaline est à rejeter, car elle peut provoquer de l'angor : cette drogue, en effet, augmente le travail du cœur et ne peut influencer des coronaires sclérosées. L'adrénaline possède donc une valeur certaine dans l'exploration du système cardio-vasculaire : elle permet de mettre en évidence des déformations latentes et elle confirme des diagnostics incertains.

Di Palma et Mascatello, en 1951, ont expérimenté l'action de l'adrénaline sur des myocardes de chats. Ils ont trouvé que cette drogue augmentait la contractilité d'une façon très marquée à la fois sur le muscle papillaire et sur le muscle auriculaire. D'autre part, l'adrénaline presque toujours provoque une activité musculaire spontanée au repos et l'augmente si le muscle se trouvait déjà au travail. Ces auteurs ont également montré que l'excitabilité de repos était augmentée alors que la période réfractaire diminue. Krayer, la même année, a montré, au cours de travaux sur l'action comparée de l'adrénaline et de la vératramine, substance qui inhibe l'effet accélérateur de la première, que l'hormone médullo-surrénale à des doses de 0,11 à 5,62 microgrammes par minute réduit la période réfractaire de 267 millisecondes à 254. D'autres petites doses de l'ordre de 0,11 raccourcissent le temps de propagation auriculo-ventriculaire de 141 à 128 millisecondes. Par contre, la fréquence cardiaque est très peu augmentée, passant de 116 à 118 seulement au cours de l'expérience. L'auteur signale qu'avec des doses plus fortes il a obtenu des effets plus marqués. Moisset de Espanes, par contre, étudiant le seuil de l'excitabilité, avant et après injection d'adrénaline, avec un stimulateur de Grass, n'a obtenu que peu de modifications. C'est ainsi que, sur 38 expériences, le seuil est resté invariable 24 fois, 8 fois il a augmenté et 6 fois seulement il a diminué. Barcroft et Starr, eux,

ont cherché à voir dans quelles proportions le débit cardiaque variait après injection d'adrénaline et de noradrénaline. Ils ont comparé leurs travaux avec ceux de Goldenberg parus en 1948. Ils ont ainsi montré que l'action de l'adrénaline était la plus puissante, le débit cardiaque augmentant de 40 % en moyenne (Goldenberg lui cite des chiffres de 120 %). Ils ont administré à 6 sujets normaux une perfusion de 0,01 mg/minute pendant 5 minutes. Avant l'expérience, le pouls était à 83 en moyenne et le débit à 6,18. Après l'injection, le pouls augmente de + 20 avec des chiffres extrêmes de + 5 et + 33, tandis que le débit augmente de + 40 avec des variantes entre + 12 et + 76.

En 1952, Wakim et H. Essex montrent que l'injection intraveineuse d'adrénaline ou de noradrénaline à des doses variant entre 0,01 et 10 γ par kilo provoque une augmentation immédiate de la pression sanguine et une tachycardie fugace suivie de bradycardie réflexe. Après vagotomie cervicale bilatérale, l'accélération continue du rythme cardiaque montre bien que l'adrénaline agit sur la fibre cardiaque par stimulation directe. Les auteurs ont remarqué également que, juste avant que la pression sanguine n'atteigne sa maxima, il y avait une petite augmentation transitoire du courant sanguin, fait que les auteurs attribuent à l'augmentation de la force de la contraction cardiaque et du débit sous l'influence stimulatrice directe de l'adrénaline.

Nathanson et Miller, qui avaient déjà montré en 1934 que l'adrénaline était la seule drogue à pouvoir augmenter la « rythmicité » cardiaque, ont étudié l'action de deux dérivés déjà cités, la noradrénaline et l'isopropyladrénaline, sur le taux ventriculaire du cœur bloqué et sur le rythme sinusal. Dans ce dernier cas, ils se sont aperçus que l'adrénaline avait une action chronotrope assez marquée, puisque, chez 2 sujets, ils ont constaté une accélération modérée de 8 à 16 battements pendant 1 minute; chez 6 autres, l'augmentation a été de 26 à 67 battements et a duré 2 minutes, alors

que chez les 3 derniers, l'augmentation de 15 à 30 contractions a persisté pendant 10 minutes. Des deux autres drogues, la noradrénaline avait une action moins importante, alors qu'avec l'isopropyladrénaline ils ont obtenu une action comparable sur la fréquence à celle de l'adrénaline, mais de plus longue durée.

Siebens et Hoffman, en 1952, utilisant des chiens, ont montré que l'adrénaline, tout comme la noradrénaline d'ailleurs, raccourcissait la période réfractaire relative et absolue des oreillettes et des ventricules de 10 à 15 millisecondes. De petites doses de cette drogue produisent une chute transitoire du seuil de l'excitabilité de 10 à 25 % au-dessous du niveau de contrôle, et cela dans les deux étages du cœur. Cette augmentation de l'excitabilité dure 1 à 2 minutes à l'oreillette et 3 à 5 minutes dans les ventricules. Avec des doses plus fortes, on a une plus grande chute du seuil, de l'ordre de 25 à 50 %, mais après 3 à 5 minutes environ le seuil augmente, et cette diminution de l'excitabilité, qui dure 5 à 30 minutes, semble indépendante de la durée de l'injection. Ces mêmes auteurs ont également montré que la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire était accélérée d'une manière très efficace par l'adrénaline et que le rythme ventriculaire devenait plus rapide, entrecoupé de temps en temps par des battements ectopiques.

Garb, de même, rapporte l'action inotrope positive de l'adrénaline et note que sur les tracés électrocardiographiques on observe :

1° une augmentation de l'amplitude de l'onde T (cependant dans quelques cas il y a eu une inversion ou un aplatissement de cette onde, ce qui, d'après l'auteur, correspondrait à l'effet inotrope maximum);

2° un léger élargissement de RT;

3° apparition d'une onde U défléchie dans 12 cas.

L'auteur distingue trois sortes d'effets secondaires à l'injection d'adrénaline :

1° *des effets primaires*, apparaissant quelques secondes après l'administration de la drogue et qui sont une augmentation de la force contractile, de l'irritabilité, de l'automatisme et de la consommation d'oxygène. Une augmentation de l'amplitude de T, un élargissement de RT et production d'une onde U;

2° *des effets secondaires* :

a) une diminution ou une inversion de l'onde T secondaire à l'augmentation de la contractilité, de l'automatisme et de la consommation d'oxygène;

b) un raccourcissement de RT en fonction de l'augmentation de l'automatisme, ce dernier augmentant encore l'énergie des contractions;

3° *des effets tertiaires* attribuables aux effets de l'adrénaline sur les autres tissus et organes autres que le myocarde. Ainsi les changements dans la déflexion de T seraient dus à des variations du débit coronaire et des résistances périphériques, et la diminution de l'automatisme proviendrait de réflexes à point de départ sino-carotidien.

Il est bon de signaler que, bien avant Garb, d'autres auteurs avaient noté des modifications électrocardiographiques. C'est ainsi que Bartos et Burstein, en 1924, ont montré que l'injection de 1 à 2 cm³ d'adrénaline à 1/100.000 était suivie d'une inversion de l'onde T. De même Katz, en 1932, et Nathanson, en 1935, avaient signalé des variations dans l'amplitude de T et une dépression de l'espace ST. Milles et Smith, en 1937, montraient que l'aplatissement de T était l'effet le plus minime obtenu par l'injection d'adrénaline, mais qu'en plus on pouvait ensuite voir une onde T positive devenir négative, ou vice versa, ou, bien au contraire, augmenter considérablement d'amplitude. Un sous-dénivellement de ST est souvent associé. Enfin Douglas, la

même année, avait obtenu chez des chats des modifications peu différentes de celles que l'on observe au cours des occlusions coronaires.

R. Lemaire, en 1953, a étudié à son tour l'action de l'adrénaline sur 40 chiens faiblement anesthésiés avec du chloralose. La drogue était administrée par voie veineuse ou artérielle à des doses variant entre 1/200 et 1/400 mg/kg.

1° *Effet chronotrope :*

a) dix secondes après l'injection de l'adrénaline, le cœur se ralentit, les espaces RR passent de 0,33 seconde à 0,40, et cela aux dépens des diastoles. Le rythme est lent, mais régulier. La pression artérielle augmente de 5 cm et la respiration s'arrête pendant 10 secondes;

b) après une reprise des mouvements respiratoires, qui deviennent amples, les espaces RR passent de 0,40 à 0,23, et cette tachycardie dure soit seulement pendant quelques systoles, soit pendant une minute;

c) de nouveau le cœur se ralentit pendant quelques minutes (les espaces RR mesurant 0,43 environ avec des diastoles durant jusqu'à 1,8 seconde). Cette période bradycardique est irrégulière et entrecoupée d'extra-systoles ventriculaires. Les pulsations sont lentes et de grande amplitude;

d) enfin retour au rythme de départ.

La durée de ces différentes phases est éminemment variable.

2° *Effet dromotrope :* Avant l'injection d'adrénaline, l'espace PR mesure 0,08 seconde. Au cours des première et troisième phases de bradycardie, cet espace s'allonge et mesure 0,12 seconde, alors que, pendant l'accélération cardiaque de la deuxième période, l'effet dromotrope est positif, les espaces PR se raccourcissant à 0,06 seconde.

3° L'auteur étudie ensuite la valeur de l'espace RT, qui traduit la durée de la phase d'éjection systolique. Cet espace varie peu. Ainsi 2 fois seulement il a noté un raccourcissement et 2 autres fois un élargissement pendant la phase de tachycardie.

4° Variation des complexes électrocardiographiques :

a) l'onde P diminue d'amplitude (ce que l'auteur rapporte à un déplacement du pacemaker sous l'influence de l'adrénaline); parfois elle est inversée, parfois diphasique;

b) l'espace ST est souvent décalé au-dessous de la ligne isoélectrique. Lorsque l'onde T est de sens opposé, cela signe une souffrance du myocarde;

c) l'onde T augmente d'amplitude, souvent du double, quelquefois du triple;

d) enfin les complexes QRS restent normaux le plus souvent.

Toutes ces modifications des tracés électrocardiographiques traduiraient une adaptation très active du tissu cardiaque sous l'influence de l'adrénaline.

5° *Pressions intracavitaires* : Après des doses modérées d'adrénaline, les pressions des cavités droites principalement sont augmentées. C'est ainsi que la pression ventriculaire droite passe de 20 mm de Hg à 60, celle du ventricule gauche n'augmentant que de 120 à 200. Lorsqu'on emploie des doses plus fortes, à des systoles et des pressions élevées succèdent de longues diastoles avec pressions plus faibles. Cela vient des nombreuses extra-systoles qui augmentent très peu les pressions.

Quel est le mécanisme de toutes ces modifications cardiaques sous l'influence de l'adrénaline ? Telle est la question à laquelle s'est proposé de répondre ensuite Lemaire.

1° De nombreux auteurs ont montré, comme nous l'avons vu précédemment, que la tachycardie adrénalinique était due à une action locale de cette drogue sur le système nerveux intracardiaque et sur le myocarde également puisque les cœurs énervés répondent de la même manière. Cette action locale est donc indéniable, mais un mécanisme extra-cardiaque n'est-il pas possible ? Il ne semble pas que la paralysie du nerf pneumogastrique, proposée entre autres par Langley et Mathieu, soit une explication acceptable; en effet, l'électrocardiogramme montre que la section des nerfs vagues s'accompagne d'une tachycardie, sans modification des espaces PR, tandis que l'adrénaline provoque une tachycardie avec diminution des espaces PR. Le même résultat étant obtenu par la stimulation du sympathique, on a pensé plutôt à une intervention du système cardio-accélérateur. Pour cela, Lemaire réalisa l'expérience suivante : utilisant la technique de perfusion de la tête isolée de Novack et Samaan, il prit un chien A dont la tête n'était reliée au tronc que par la moelle et la circulation médullaire et les nerfs pneumogastriques. Cette tête du chien A était perfusée par un chien B grâce à une anastomose carotido-carotidienne et jugulo-jugulaire. Il sectionna alors les pneumogastriques, ce qui produisit une tachycardie chez le chien A. Puis il injecta de l'adrénaline dans l'anastomose carotidienne, ce qui immédiatement provoqua une augmentation de la tachycardie (les espaces RR passent de 0,33 à 0,28) avec raccourcissement de l'espace PR (de 0,08 à 0,06). L'adrénaline ayant atteint d'abord les centres bulbaires puis médullaires et plus tardivement seulement le myocarde du chien A, la tachycardie ne peut être imputée qu'à une action directe de la drogue sur les centres cardio-accélérateurs. D'ailleurs la ligature des vaisseaux spinaux ou la section de la moelle, qui perturbent l'irrigation de ces centres accélérateurs, ne sont plus suivies d'augmentation de la tachycardie.

Il semble donc qu'il faille admettre en faveur de l'adrénaline et une action locale et une action à distance sur les centres accélérateurs.

2° Quant à la bradycardie, il semble que la plupart des auteurs ait accepté depuis les travaux d'Heymans, de 1924 à 1933, la mise en jeu réflexe. Le schéma en est classique et bien connu : l'adrénaline entraîne une vaso-constriction artériolaire, d'où hypertension, laquelle, au niveau des zones baro-sensibles du sinus carotidien réagit et excite les nerfs de Cyon et de Héring, et le résultat en est un ralentissement du rythme cardiaque par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques. Heymans a, en effet, montré que la section des nerfs de Cyon et de Héring entraîne une disparition de la bradycardie.

L'explication qu'Enikeeva avait proposée en 1945, et qui mettait en évidence la paralysie des centres cardio-accélérateurs, a été démentie par les constatations électrocardiographiques. En effet, divers auteurs, tels que Wilson en 1915, Levine en 1949, avaient montré que la faradisation des nerfs vagues se traduisait sur les tracés par une bradycardie avec allongement de l'espace PR et diminution de l'amplitude de P. Or nous savons que l'adrénaline provoque également un ralentissement du rythme avec allongement de PR, ce qui est en faveur d'une augmentation du tonus vagal par mécanisme réflexe.

3° *L'augmentation des pressions* « qui se produit dès le début de l'injection et se maintient un certain temps pour permettre l'épuisement de l'efficacité du produit » requiert également un mécanisme local : ces pressions, qui reflètent l'énergie déployée par le cœur pendant les diverses phases des contractions, varient donc au gré de la fréquence cardiaque, et par le fait même c'est l'adrénaline qui agit sur elle (lors des phases de tachycardie, les pressions sont peu touchées, alors qu'au contraire pendant le ralentissement, si la pression est presque nulle lors des longues diastoles, elle s'élève brusquement et fortement dès la systole suivante).

4° Enfin, les modifications électrocardiographiques sont explicables également par un mécanisme local, puisque la

section des nerfs de Cyon et de Héring les laisse inchangées. Cependant on peut ici aussi envisager un mécanisme à distance, car nous avons vu que la faradisation des pneumogastriques s'accompagnait souvent d'une diminution de l'amplitude de P, celle des accélérateurs d'une augmentation de l'onde T; or cette dernière modification, principalement, est souvent observée lors des variations du rythme cardiaque sous l'influence de l'adrénaline.

En résumé, nous voyons que les avis sont assez partagés sur l'action de l'adrénaline vis-à-vis des diverses fonctions du muscle cardiaque. Quoi qu'il en soit, des données élémentaires et fondamentales se dégagent de tous ces travaux dont nous nous excusons de n'avoir pu les citer tous, et l'on peut résumer ainsi les grandes lignes de l'effet cardio-vasculaire de l'hormone médullo-surrénale :

1° *Sur le cœur isolé et perfusé.*

L'action dominante est l'augmentation du nombre et de l'énergie des contractions cardiaques, mais en observant attentivement on constate au début une brève période de ralentissement du rythme et une diminution de l'amplitude, qui se reproduisent également après que l'adrénaline ait épuisé son effet stimulant principal.

Il faut noter également qu'en présence de glucose la durée de la phase d'excitation du chronotropisme et de l'inotropisme est allongée et la phase dépressive est supprimée.

2° *Sur le cœur « in situ ».*

On observe ici, à l'aide des tracés électrocardiographiques, une alternative de périodes de tachycardie et de bradycardie de durée plus ou moins longue avec raccourcissement puis allongement de l'espace PR, donc du temps de conduction auriculo-ventriculaire, des modifications des complexes électrocardiographiques, une augmentation plus ou moins forte

des pressions cavitaires cardiaques, et dans tous les cas une augmentation de l'amplitude, c'est-à-dire de l'énergie des contractions systoliques.

Les effets de l'adrénaline sur le cœur sont donc éminemment complexes et variables, et Lemaire conclut : « Ils représentent la résultante d'une action immédiate, locale, s'exerçant dans un sens dynamogénique, et d'autant plus marquée que l'état de réactivité de l'organe effecteur sera plus grand, et d'une action à distance. Celle-ci sera réflexe, faisant intervenir l'excitabilité d'un centre cardio-modérateur vagal, et peut-être directe, dépendant de la sensibilité d'un centre cardio-accélérateur sympathique ». C'est donc d'un conflit entre l'action qui s'exerce sur l'organe effecteur et celle qui dépend des mécanismes de régulation extra-cardiaque que résultent les effets cardio-vasculaires de l'adrénaline.

CHAPITRE II

ADRENALINE ET SYNDROME DE STOKES-ADAMS

Le syndrome de Stokes-Adams est un syndrome caractérisé par l'association d'une bradycardie permanente et d'accidents nerveux syncopaux de gravité variable. La bradycardie est liée à une dissociation auriculo-ventriculaire complète ou incomplète, provenant elle-même d'une altération du faisceau conducteur de His. Les accidents nerveux se produisent lors d'un arrêt ou plus rarement d'une fibrillation ventriculaire. Ce syndrome, il est inutile de le rappeler, a suscité de nombreux travaux thérapeutiques.

Des différents travaux que nous avons énumérés dans le chapitre précédent, il ressort que l'adrénaline provoque à la fois une bradycardie initiale suivie d'accélération du rythme. Or, malgré ces effets mixtes, l'adrénaline a été employée dans les bradycardies. Aussi notre but, dans ce chapitre, sera de montrer dans un premier paragraphe l'action de l'adrénaline sur le cœur bloqué expérimentalement, et, dans une deuxième partie, nous enregistrerons les résultats cliniques obtenus avec l'adrénaline, employée par diverses voies, sur les dissociations auriculo-ventriculaires.

Actuellement le traitement symptomatique de fond du syndrome de Stokes-Adams semble bien codifié à la suite des travaux de Lenègre et Chevalier parus en 1944 et 1945. Ces auteurs utilisent l'éphédrine, qui est un alcaloïde du Ma-Huang chinois, agent sympathicomimétique vaso-constricteur et cardio-stimulant; ils l'administrent par voie orale à la dose totale de 6 à 9 cg par vingt-quatre heures, en 3 ou 4 prises régulièrement espacées. Par précaution, ils y asso-

cient 10 cg de théophylline et 2 cg de gardénal — quoiqu'on ne signale aucun action vaso-constrictive coronarienne, ni accumulation, ni intolérance. Les auteurs insistent sur le fait que cette thérapeutique est uniquement symptomatique et que les malades doivent être en permanence sous l'influence cardio-stimulante de la drogue : donc traitement très longtemps poursuivi.

D'autres produits ont été également proposés : les tonicardiaques mineurs, l'iode et le cyanure de mercure dans un but étiologique; l'atropine, qui n'est pas sans inconvénient et ne conserve que quelques indications, et le chlorure de baryum, trop toxique, n'est pas employé en France. Quant à l'adrénaline, abandonnée comme traitement de fond, elle conserve des indications d'urgence.

Pour le traitement des accidents nerveux, syncope en premier lieu, on essaiera de réveiller la sensibilité du sujet par des aspersions d'eau froide et de la flagellation des tempes; on prescrira des tonicardiaques doux et, si l'effet de ces thérapeutiques tarde, on utilisera l'adrénaline, soit par voie sous-cutanée ou intraveineuse, soit intracardiaque, si besoin est.

Quand on se trouve en présence d'un état de mal syncopal, le traitement classique est le suivant : tout d'abord gardénal pour calmer les réactions corticales, ensuite adrénaline, dont on injecte le plus souvent 1 mg en intramusculaire. Son action brutale et éphémère permet d'attendre l'action plus lente de l'éphédrine, que l'on prescrit à des doses pouvant atteindre 20 cg et plus par vingt-quatre heures. (Lenègre a en effet montré qu'à doses égales et par voie veineuse, l'éphédrine avait une action certes 700 fois moindre que l'adrénaline, mais 7 fois plus durable.)

I. — Expérimentation.

Les travaux récents de Fredericq, Erlanger et Hering ont montré que le pouls lent permanent, identifié par Stokes et

Adams, était dû à une interruption de la continuité entre l'oreillette et le ventricule par une lésion du faisceau de His. Il devenait nécessaire, dans ce cas, de lutter contre l'hypertonie vagale et, étant donné la propriété de l'adrénaline d'hyperactiver le sympathique, les premiers auteurs qui se sont penchés sur la question ont étudié expérimentalement l'action de l'hormone médullo-surrénale sur le cœur bloqué.

C'est ainsi que Cullis et Tribe, en 1913, ont montré, comme nous l'avons déjà signalé, que l'adrénaline avait des effets pratiquement identiques avant et après section anatomique du faisceau de His. Dans les deux cas, en effet, de petites doses du produit, de l'ordre de 0,01 mg, provoquent une accélération marquée du rythme auriculaire et ventriculaire et une augmentation de l'amplitude des battements. Ils en déduisaient, en accord avec les travaux de Leetham, que les ventricules devaient être abondamment garnis de terminaisons sympathiques nerveuses, ne passant pas toutes par le faisceau de His, l'adrénaline reproduisant fidèlement les effets produits par l'excitation du sympathique.

En Allemagne, Van Egmond montra également que l'injection par voie intraveineuse de 0,1 cm^3 d'adrénaline était suivie d'une accélération auriculaire et ventriculaire chez des chiens dont le cœur était bloqué expérimentalement.

Utilisant les mêmes animaux d'expérience et dans les mêmes conditions, D. Routier, en 1915, montra que non seulement il y avait accélération du rythme, mais également un retour au rythme sinusal normal. Mais ce que l'auteur appelait « déblocage » n'était en réalité qu'une accélération ventriculaire devenue fortuitement égale au rythme auriculaire. Ce phénomène de déblocage n'est plus admis en effet aujourd'hui, car on a mis en évidence, dans ces cas-là, des espaces PR chaque fois inégaux. Voici d'ailleurs le protocole de ses expériences : Il s'agit d'un chien dont les tracés électriques au départ montrent un rythme sinusal normal à 130. L'injection intraveineuse de 1/20 de mg d'adrénaline est suivie, après une phase de latence de 14,5 secondes, d'une accélération

à 160 pendant 7,5 secondes et d'un ralentissement ultérieur à 70-75. Une fois le faisceau de His sectionné, les oreillettes battent à 140 et les ventricules à 55. L'injection de 1/20 de mg d'adrénaline provoque, après une période latente de 28 secondes, un « déblocage » avec rythmes auriculaire et ventriculaire à 170 pendant 15 secondes, puis le cœur se ralentit à 130. Sur le deuxième tracé, le rythme est toujours normal à 135, mais, dans les minutes qui suivent, le bloc réapparaît avec 140 battements auriculaires et 55 ventriculaires. Une deuxième injection provoque tout d'abord un léger ralentissement auriculaire à 130 et une accélération ventriculaire très importante à 137, sans « déblocage » tout d'abord, mais, quelques instants plus tard, la séquence auriculo-ventriculaire redevient normale, pour être bientôt suivie d'une troisième phase de dissociation avec un rythme auriculaire à 128 et un rythme ventriculaire à 50.

Une troisième injection réalise pratiquement les mêmes phases de « déblocage » et de « reblocage ».

L'auteur en conclut que l'adrénaline agit sur les terminaisons nerveuses sympathiques, ce qui permet de penser « que le pouvoir de conduction du faisceau de His appartient plus spécialement à la fibre nerveuse sympathique qu'à la cellule myocardique différenciée ».

En 1917, à Buenos-Aires, deux auteurs argentins : Hardoy et Houssay, prennent un chien de 20 kilos, l'anesthésient au chloralose et, lui ouvrant le thorax, créent un bloc total sous respiration artificielle. Avant l'injection, le rythme cardiaque est stable et régulier : les oreillettes battent à 67 par minute et les ventricules indépendamment ont un rythme de 23 contractions à la minute. Ils procèdent ensuite à l'injection par voie intraveineuse de 0,2 cm^3 d'adrénaline au 1 ‰ dilué dans 5 cm^3 de sérum physiologique. Après une période latente de 27 secondes, les auteurs constatent des extra-systoles ventriculaires suivies d'une accélération des oreillettes et des ventricules, indépendante l'une de l'autre. Une minute après, le rythme auriculaire est à 95, le ventri-

cule bat à 52, et cela pendant 3 à 4 minutes. A ce moment-là on revient exactement au rythme de départ : 67 battements auriculaires pour 23 ventriculaires, et il se produit même un léger ralentissement avec un rapport de 62/21 avant de revenir au rythme normal.

Hardoy et Houssay font alors une nouvelle injection de 0,25 cm^3 d'adrénaline : aussitôt le rythme auriculaire bondit à 130, les ventricules battent aux environs de 30, puis, alors qu'on enregistre quelques instants plus tard plus de 170 battements auriculaires, les ventricules accusent seulement 37 contractions par minute, avant d'ailleurs de revenir assez rapidement à la normale. Il faut remarquer que, dans ces expériences, jamais les auteurs argentins n'ont observé de disparition du bloc.

En 1938, deux auteurs lyonnais : F. Jourdan et R. Froment, se référant aux travaux antérieurs de Van Egmond et de Rothberger et Winterberg, étudient l'action de l'adrénaline et de l'extrait de genêt sur le rythme idio-ventriculaire expérimental du chien obtenu par écrasement du faisceau de His. Ces auteurs font au total 19 expériences et utilisent l'adrénaline à des doses qui varient entre 0,5/100 et 12,5/100 mg par kilo de poids. Ils injectent la drogue par voie intraveineuse. Sur l'ensemble de leurs travaux, ils constatent une accélération auriculaire de 20 à 40 % et une accélération ventriculaire, ce qui est plus intéressant, toujours supérieure. En détaillant chacune de leurs expériences, on constate que 5 fois seulement on a eu une accélération ventriculaire simple, mais ayant atteint jusqu'à 177 % (une fois, en effet, les contractions du ventricule sont passées de 22 à 60). Cela fait donc une proportion de 26 %, et dans tous les autres cas l'accélération ventriculaire a été interrompue, soit le plus souvent par des extra-systoles en salves, soit par des accès de tachycardie paroxystique durant de 15 à 90 secondes environ avec un pourcentage d'accélération atteignant 200 à 550 % et qui finissaient aussi brusquement qu'ils avaient débuté, avec même parfois une petite pause

consécutive, soit enfin, mais dans un cas seulement, par une fibrillation ventriculaire, et encore les auteurs font-ils remarquer que la dose était assez forte lors de cette expérience. Pour Jourdan et Froment, cette accélération ventriculaire consécutive à l'injection intraveineuse d'adrénaline ne serait pas un phénomène de « déblocage », comme le pensait Routier, mais serait due à l'action directe de la drogue sympathicomimétique sur le myocarde ventriculaire. Ils font intervenir également l'augmentation de pression provoquée par la vasoconstriction généralisée adrénalinique et ils expliquent la variabilité des effets observés par la différence du degré de stimulation ventriculaire et peut-être même, pensent-ils, intervient l'état préalable des ventricules.

En 1950, de nouveaux travaux de l'Institut de physiologie de la Faculté de Lyon, sous la conduite des professeurs Hermann, Jourdan et Froment, furent rassemblés dans la magnifique thèse de leur élève J. Cheynel, à laquelle nous avons emprunté de nombreux extraits, car, vu sa clarté et sa concision à la fois, elle nous fournira de précieux renseignements. Qu'il nous soit permis, avant de commencer cet exposé, de citer une des premières phrases du travail de Cheynel, qui dit notamment : « Le lecteur, en parcourant ce travail, ne pourra manquer d'être frappé de la fragilité de l'automatisme idio-ventriculaire et de la facilité avec laquelle les agressions tant physiologiques que pharmacodynamiques peuvent transformer alors la systole ventriculaire en une irrémédiable fibrillation. »

Afin d'étudier l'action des nerfs accélérateurs cardiaques et de l'adrénaline sur le rythme idio-ventriculaire expérimental des animaux, les auteurs ont utilisé des chiens dont le poids variait entre 6 et 30 kilos et les ont anesthésiés avec 8 cg de chloralose par kilo. Placés en décubitus dorsal, on leur ouvre le thorax et, aussitôt le vide pleural rompu, on institue la respiration artificielle en insufflant de l'air à la fois chaud et humide à 40° environ et on incise le péricarde.

Pour éviter de fortes hémorragies, on réalise l'occlusion

temporaire des gros troncs veineux. Au niveau de l'auricule droit, on pratique une incision avec une pince de Kocher que l'on introduit fermée dans l'oreillette, puis, une fois ouverte, on en fait passer le mors droit dans la cavité ventriculaire; on glisse ce mors perpendiculairement au septum et, par un mouvement inverse, on place la pince à cheval sur le pied du septum auriculaire et sur la crête du septum ventriculaire à telle fin que le faisceau de His soit pris et broyé vigoureusement lorsqu'on ferme la pince. La pause puis le changement du rythme ventriculaire permettent de se rendre compte aussitôt si la technique a été correcte. Aussitôt après, on suture la brèche de l'auricule et on enlève la ligature des gros troncs. On obtient ainsi une section définitive du faisceau de His — l'autopsie ultérieure l'a prouvé — et il ne reste plus qu'à enregistrer les tracés soit par la méthode graphique simple, soit par l'électrocardiogramme.

Les auteurs ont réalisé, sur 29 chiens dont le cœur était ainsi bloqué selon la méthode de L. Fredericq et Humblet, 61 injections parentérales d'adrénaline — mais certaines expériences ayant été plus ou moins modifiées et influencées par des injections préalables de diverses substances, d'autres ayant été réalisées sur des cœurs excessivement ralentis ou même arrêtés, ce qui rendait les conditions opératoires différentes, les auteurs ont retenu seulement 20 protocoles où les doses ont varié entre 1/20 et 1 mg d'adrénaline par voie intraveineuse. Les résultats ont été les suivants :

6 fois, soit dans 30 % des cas, simple accélération ventriculaire;

5 fois, soit dans 25 % des cas, les oreillettes également se sont accélérées de 7 à 42 %;

3 fois, soit dans 15 % des cas, elles se sont ralenties de 7 à 292 % après une légère accélération fugace;

5 fois, soit dans 25 % des cas, apparition d'une tachycardie paroxystique ventriculaire pouvant dépasser de 525 % la fréquence initiale;

1 fois, soit dans 5 % des cas, on ne note aucun changement.

D'autre part, au cours de 8 expériences dans lesquelles les fibres cardio-modératrices avaient été sectionnées, les résultats sont à peu près identiques :

6 fois, soit dans 75 % des cas, on a une tachycardie paroxystique ventriculaire de l'ordre de 450 % ;
2 fois, soit dans 25 % des cas, on a une simple accélération, l'oreillette s'accélérant toujours de 7 à 62 %.

Au total, on s'aperçoit que l'accélération est toujours plus élevée au niveau des ventricules — les auteurs ont obtenu les mêmes résultats que par l'excitation des nerfs accélérateurs —; l'énergie systolique est également considérablement renforcée. L'adrénaline prouve donc ici son action à la fois chronotrope et inotrope; elle agit sur l'automatisme idio-ventriculaire comme sur le nœud sinusal, les fibres cardio-modératrices ne protégeant pas le rythme ventriculaire ou très peu. Les auteurs ont mis en évidence également le rôle de la fréquence initiale. Alors que cette dernière n'intervient pas pour le taux des paroxysmes ventriculaires, elle joue un rôle particulièrement net au niveau des oreillettes : l'accélération est d'autant plus forte que la fréquence initiale est plus basse, ce qui s'expliquerait par le fait qu'un rythme auriculaire déjà très rapide ne saurait s'accélérer au-delà d'une certaine limite dont la valeur est à peu près égale pour les oreillettes et les ventricules. Par contre, la valeur des doses du produit administré ne semble pas intervenir pour créer de préférence un accès paroxystique ou une accélération légère et régulière.

Dans les cas où les auteurs ont noté une simple accélération ventriculaire, c'est-à-dire dans 8 expériences, chaque fois l'accélération a été variable.

C'est ainsi que, dans la première expérience, le ventricule autonome battait à 30 contractions par minute. Après une injection de 1/2 mg d'adrénaline faite dans la saphène, les oreillettes s'accélèrent de 157 à 200 et le rythme ventriculaire passe à 66. Des extra-systoles apparaissent, deviennent

confluentes, et le centre extra-systolique ayant pris la commande s'élève à 214.

Au cours de la deuxième expérience, le rythme de base est irrégulier et se compose de trois aspects différents de complexes ventriculaires. Aussitôt après l'injection dans la saphène de 1/2 mg d'adrénaline, l'accélération se manifeste : l'oreillette passe de 130 à 171 et les ventricules de 54 à 86 ou 96. De plus, les tracés enregistrent pendant 8 secondes une onde rapide élargie et négative avec un T positif suivie pendant le même laps de temps d'une onde plus large, crochetée avec un petit T positif, et enfin le troisième complexe transitionnel apparaît alors que la fréquence atteint 176 battements par minute.

Chez le troisième chien, le taux auriculaire est à 156 et les ventricules battent aux alentours de 77. Après l'injection d'adrénaline survient une tachycardie ventriculaire qui, en 15 secondes, atteint 200 avec apparition d'un complexe QRS différent, mais très fugace.

Dans l'expérience suivante, 24 secondes après l'injection d'adrénaline, le ventricule passe de 73 à 85, puis des extrasystoles polymorphes confluent au rythme de 142 et une fibrillation ventriculaire apparaît rapidement à 540.

Cinquième expérience : avant l'injection de 1/10 de mg d'adrénaline dans la saphène, la fréquence auriculaire est de 300 par minute et la fréquence ventriculaire de 56. Dans les 5 secondes qui suivent, l'oreillette est à 308, le ventricule reste à 56. 7 secondes après, l'oreillette est à 280 et le ventricule à 48, mais ce taux ventriculaire ne persiste guère que quelques secondes. Il s'accélère par la suite irrégulièrement à 116. Puis pause ventriculaire de 4 secondes, à la suite de quoi le ventricule reprend son rythme basal de 56 battements par minute et l'oreillette atteint de nouveau 300.

Une nouvelle injection de 1/2 mg d'adrénaline stoppe le rythme auriculaire, alors que la fréquence ventriculaire se ralentit à 16. 45 secondes après, des contractions auriculaires se manifestent à 152, puis 176, et le rythme idioventriculaire tombe à 8 pour remonter à 28.

Enfin, dans la dernière expérience, une première injection de 2/10 de mg est suivie d'une tachycardie ventriculaire paroxystique. A la suite d'une nouvelle injection de 1/20 de mg, le rythme auriculaire, qui était à 187, se ralentit à 16 avant d'osciller entre 170 et 187. Le ventricule s'accélère lui aussi de 20 à 27, puis pendant 30 secondes soutient un rythme plus rapide à 60, mais d'origine extra-systolique. Après une pause de 3 secondes, le rythme lent reprend à 19.

Dans deux expériences, les accélérations ventriculaires, qui s'accompagnaient d'extra-systoles en salves, se sont terminées par une fibrillation ventriculaire définitive.

Nous allons passer en revue maintenant les 11 expériences où les auteurs ont noté l'apparition d'une tachycardie paroxystique ventriculaire.

Chaque fois cette tachycardie s'est installée après une accélération du rythme de base, consécutive à l'injection parentérale d'adrénaline, qui durait de 5 à 22 secondes, et chaque fois elle a commencé par l'apparition d'un nouveau complexe ventriculaire.

La durée du paroxysme tachycardique a été mal connue, car il persistait encore lors de l'arrêt des tracés, mais les auteurs ont pu affirmer cependant que la dose d'adrénaline injectée n'intervenait en aucune façon.

Au point de vue de la terminaison, 5 fois l'accès a cédé aussi soudainement qu'il était apparu; 2 fois l'accès est suivi d'une pause ventriculaire, l'une de plus de 6 secondes, l'autre de 4 secondes. Dans le premier cas, le ventricule repart et s'accélère de nouveau peu à peu, mais à un taux inférieur au début, tandis que la deuxième fois le ventricule reprend immédiatement un rythme paroxystique. Gonin explique très bien cela : en effet, pendant la pause ventriculaire, du fait de l'hypotension qui en résulte, de l'adrénaline est libérée et s'accumule dans les surrénales. Aussitôt mise en circulation dès les premières systoles ventriculaires, elle provoque au niveau du centre idio-ventriculaire un nombre très important de stimuli, d'où reprise de la tachy-

cardie paroxystique. Enfin 3 fois on note l'apparition d'une bradycardie réactionnelle.

Voici d'ailleurs le détail de quelques-unes de ces différentes expériences :

1° Injection de 3/10 de mg d'adrénaline dans la veine jugulaire droite : l'oreillette, qui était à 120 passe à 176, puis à 192; le ventricule, qui battait à 32, présente pendant 10 secondes une tachycardie paroxystique suivie d'une pause de 4 secondes, et à nouveau tachycardie paroxystique à 188, puis à 172, et enfin à 144.

2° Injection de 2/10 de mg dans la veine jugulaire : au départ le rythme auriculaire est à 160 et le rythme ventriculaire à 20. Neuf secondes plus tard, l'oreillette se ralentit à 148, puis 124, et se maintient à 140. Dans la minute qui suit, le ventricule s'accélère à 32, puis redescend à 24 — et 2 minutes après survient une brusque tachycardie ventriculaire à 88, puis à 60, qui dure trente secondes. Le rythme idio-ventriculaire se ralentit alors à 16, puis à 20.

3° Injection de 1/4 de mg d'adrénaline dans la saphène : le rythme auriculaire s'accélère de 176 à 200, puis 214; le ventricule s'accélère de 56 à 70 en quelques systoles, puis le ventriculogramme change et une tachycardie ventriculaire s'installe à 117 d'abord pour atteindre 130 et 200.

Nouvelle injection de 1/4 de mg d'adrénaline : l'oreillette passe de 111 à 166 et le ventricule, 25 secondes après, s'accélère de 33 à 41, puis 46.

Troisième injection de 1/2 mg : oreillettes et ventricules s'accélèrent, les unes de 133 à 181 en 18 secondes, les autres de 43 à 51.

4° Injection de 3/4 de mg d'adrénaline : le rythme auriculaire passe de 176 à 240. Le ventricule s'accélère lui aussi de 41 à 68 et, 20 secondes après l'injection, apparaît sur les tracés une tachycardie ventriculaire à 180 pendant 20 secondes également. Cette tachycardie persiste malgré une

injection d'acétylcholine et aboutit même à une fibrillation à 960.

5° Injection de 1/4 de mg d'adrénaline : l'oreillette s'accélère de 192 à 220, puis à 200 et se met à fibriller. Le ventricule, après 15 secondes de rythme resté inchangé à 64, est le siège d'une tachycardie à 140, puis à 220 et à 180. Une minute trente-six après, un rythme à 60, puis à 80, s'installe brutalement.

Cheynel relate enfin des expériences qui ont eu lieu dans des circonstances physiologiques particulières, puisque dans 4 cas le cœur battait très faiblement et dans 6 autres cas les opérateurs avaient l'intention de réanimer un cœur arrêté. En réalité, ces dix dernières expériences sont les plus intéressantes et les plus instructives, puisqu'elles permettent de juger des possibilités de l'adrénaline en vue de réanimer ou non un cœur arrêté ou sur le point de l'être.

Chez le premier animal, le rythme était descendu de 56 à 16; on a pratiqué alors des injections de 2/10 et 1 mg d'adrénaline trois fois de suite dans la veine saphène; 45 secondes après, le cœur se ralentit de 100 %, puis subit ensuite une accélération de 75 %, le rythme étant aux alentours de 40 battements par minute.

Chez le deuxième animal, le rythme, plus ralenti au départ, de 39 contractions par minute était passé à 22. Ici, en l'espace de 4 systoles après l'injection de la drogue, on assiste à une accélération de 109 %, suivie 10 secondes après d'une fibrillation.

La troisième fois, après une légère accélération ventriculaire, le cœur s'arrêta définitivement.

Enfin, chez le quatrième animal, dont le rythme était tombé de 24 battements par minute à 2,5, une injection de 1 mg d'adrénaline pratiquée dans le ventricule gauche s'est accompagnée, 24 secondes après, d'une soudaine tachycardie paroxystique à 42, puis d'une pause qui a duré 15 secondes et suivie d'une nouvelle tachycardie à 52. Quant à l'oreillette, elle n'a subi aucune modification.

Lorsque les injections intraveineuses d'adrénaline furent pratiquées alors que le cœur était arrêté, les résultats suivants furent observés :

— dans les trois premiers cas, le cœur est resté définitivement arrêté;

— deux autres fois, fibrillation ventriculaire et arrêt définitif deux minutes plus tard;

— enfin, dans le dernier cas, 3 ou 4 systoles rapprochées se sont produites, bientôt suivies de fibrillation et d'arrêt total.

On s'aperçoit ainsi que le bilan, dans cette dernière série d'expériences, est loin d'être favorable. Sur le cœur arrêté, en effet, l'adrénaline n'a pratiquement aucun effet au point de vue expérimental, sinon de le faire fibriller. Lorsque quelques contractions musculaires persistent encore et sont suffisantes, l'adrénaline déclenche une fois l'arrêt, une fois la fibrillation et deux fois seulement une accélération, dont une, de surplus, de type paroxystique. Cependant, pour atténuer l'impression pénible laissée par la lecture de ces résultats, les auteurs, d'une part, attirent l'attention sur la dose souvent énorme qu'ils ont injectée, et d'autre part suggèrent qu'il est difficile de comparer l'action de l'adrénaline sur le cœur arrêté après section des faisceaux de His et lorsqu'il s'agit d'une atteinte chronique et plus ou moins diffuse du faisceau et du myocarde à la fois.

A la limite de l'expérimentation et de la clinique, Nathanson, en 1933, avait entrepris toute une série de recherches dans des conditions et avec des méthodes différentes Ses expériences, en effet, portèrent non sur des animaux, mais sur des malades, et il étudia l'action de l'adrénaline sur l'arrêt cardiaque provoqué chez ces sujets par une légère pression sur le sinus carotidien droit. Il cite ainsi l'observation d'un homme de 70 ans se plaignant de crises angineuses et chez lequel la pression du sinus carotidien

provoquait un arrêt des battements cardiaques durant de 7 à 9 secondes. L'injection par voie sous-cutanée de 1 cm³ d'adrénaline à 1 ‰ est suivie sur les tracés électrocardiographiques de l'apparition d'un rythme idio-ventriculaire à 48 (le rythme initial sinusal était à 60), avec une légère altération des complexes et disparition des ondes P. Les 4 autres expériences réalisées par l'auteur confirmèrent ces résultats, et il en conclut que, l'adrénaline ayant induit un rythme ectopique, il est raisonnable de penser que cette drogue augmente la « propriété rythmique » du myocarde en agissant à la fois et sur le muscle et sur les nerfs accélérateurs. L'année suivante, Nathanson rapporte huit nouvelles observations, et chaque fois l'injection de 1 mg d'adrénaline a aboli la pause cardiaque par création d'un nouveau centre actif dans les ventricules. Dans ces nouvelles recherches, l'auteur a également montré que le taux du pacemaker ventriculaire et la durée de l'effet étaient proportionnels à la dose administrée. C'est ainsi qu'après une injection intraveineuse de 0,2 mg d'adrénaline, il obtient un rythme autonome ventriculaire très rapide à 100 battements par minute, l'effet de l'injection se prolongeant pendant 25 minutes. Avec de plus petites doses de l'ordre de 0,05 et 0,01 mg, le rythme idio-ventriculaire est plus lent : 60 contractions par minute dans le premier cas et 33 dans le deuxième cas. La durée varie également : 15 minutes quand la dose est de 0,05 mg et 7 minutes pour 0,01 mg.

L'auteur a obtenu des résultats identiques avec des composés chimiquement voisins et il en conclut « qu'il y a bien une action pharmacodynamique spécifique qui consiste dans la stimulation du mécanisme accélérateur du cœur ». L'adrénaline reste cependant la drogue la plus active et elle est formellement indiquée dans la prévention des arrêts cardiaques. Son action sur la durée de la prévention vaut cinq fois celle sur la pression sanguine, ajoute l'auteur, et il considère que, lors d'attaques syncopales fréquentes, l'adrénaline est le produit de choix, son injection par voie sous-

cutanée, à la dose de 1 mg toutes les 3 ou 4 heures, pouvant maintenir une « rythmicité ventriculaire » suffisante pour prévenir les pauses suivantes.

L'ensemble de ces travaux nous permet donc d'affirmer que l'hormone médullo-surrénale possède certainement au point de vue expérimental un effet chronotrope et un effet inotrope indéniables sur le ventricule en rythme autonome, comme tout le monde l'admet. Mais trop souvent elle manifeste son action par des troubles rythmiques (extra-systoles polymorphes, tachycardie ventriculaire paroxystique prolongée, fibrillation), et, si l'on ne peut nier l'extrême sensibilité du centre idio-ventriculaire à l'adrénaline, on s'explique par contre trop aisément les hésitations du praticien à utiliser cette drogue.

II. — Clinique.

Les articles originaux et communications se rapportant à l'emploi de l'adrénaline comme thérapeutique d'urgence dans le syndrome de Stokes-Adams et plus spécialement dans l'état de mal syncopal sont très nombreux dans la littérature française et étrangère, et il nous est impossible de les rapporter tous dans ce modeste travail. Aussi nous bornerons-nous à citer ici les travaux de quelques-uns d'entre eux seulement, et, comme il nous faut suivre un plan, nous avons choisi de les classer selon la voie d'introduction de la drogue sympathicomimétique dans l'organisme, nous proposant d'étudier pour chacun d'entre eux les effets obtenus bons ou mauvais selon les cas.

1. — Administration par voie orale.

En 1926, l'auteur brésilien A. Machado rapporte, dans les *Archives des maladies du cœur*, le cas d'un homme de 26 ans présentant une bradycardie par dissociation auriculo-ventri-

culaire avec des troubles syncopaux et qui ne subit aucune modification malgré des injections répétées d'atropine. Seule l'adrénaline, donnée par voie orale et quotidiennement à la doses de XXX gouttes, entraîne un résultat favorable, mais l'auteur ne précise pas davantage les effets cliniques et électriques obtenus par cette médication.

— De même, Sutherland, étudiant l'action de l'adrénaline sur des blocs auriculo-ventriculaires graves d'origine rhumatismale chez des enfants, signale seulement que, grâce à l'adrénaline, le tableau clinique s'est transformé rapidement et favorablement.

— Lenègre et Chevalier, en 1945, dans leurs travaux sur l'éphédrine dont nous avons parlé précédemment, pensent que l'adrénaline en intramusculaire, mais également par voie orale, du fait de son action brutale et fugace, trouve une de ses meilleures indications dans l'état de mal syncopal du syndrome de Stokes-Adams.

— D'autres articles parus les années suivantes dans diverses revues conseillent également l'emploi de l'adrénaline perlinguale au cours de l'état de mal.

2. — Administration par voie sous-cutanée.

En 1916, Danielopolu et Danulescu rapportent les deux observations suivantes :

— Dans la première, il s'agit d'un malade âgé de 57 ans et qui rentre à l'hôpital pour des attaques épileptiformes. Ce sujet présente une bradycardie permanente par dissociation auriculo-ventriculaire complète, et son rythme idio-ventriculaire varie entre 26 et 40 battements par minute. L'examen met en évidence une énorme hypertrophie cardiaque, des signes d'aortite chronique et une tension artérielle dont la maxima est à 30 et la minima à 12,5.

Les auteurs administrent alors au malade, quelques jours

après son entrée, une première injection sous-cutanée de 1,5 mg d'adrénaline et obtiennent les résultats suivants :

	Oreillettes	Ventricules
Avant l'injection	84	30,5
4 minutes après	79	35
6 minutes après	84	37,5
20 minutes après	91	40,5

Le lendemain, nouvelle injection sous-cutanée de 2 mg d'adrénaline :

	Oreillettes	Ventricules
Avant l'injection	94	25,75
3 minutes après	94	28,25
11 minutes après	107	43
19 minutes après	120	48,5
30 minutes après	107	43,5

On voit donc qu'il y a eu une accélération à la fois des oreillettes et des ventricules, mais sans rapport entre les deux. Et jamais il n'a été observé de déblocage.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'une femme de 60 ans artério-scléreuse, qui présente les signes d'une dissociation auriculo-ventriculaire incomplète. A son entrée, les tracés mettent en évidence un rythme 2/1 avec un rythme auriculaire à 94 et un rythme ventriculaire à 47.

On pratique une injection sous-cutanée de 1,5 mg d'adrénaline, et trois minutes après les oreillettes s'accélèrent à 135, de même que les ventricules, qui battent à 81. Il y a donc eu une diminution d'intensité de la dissociation, remarque Danielopolu, puisque le rapport entre le nombre des contractions auriculaires et ventriculaires était plus grand avant l'injection. Quatre minutes après, il n'y a pratiquement plus de dissociation : les oreillettes et les ventricules se contractent au même rythme de 127 par minute. On note sur les tracés l'absence de quelques contractions ventriculaires et de très nombreuses extra-systoles pour la plupart ventriculaires. Treize minutes après, les tracés enregistrent un rythme à 90, avec toujours quelques extra-systoles, et une heure et

demie plus tard, on note la réapparition d'un bloc tantôt 2/1, tantôt 3/1. On remarque donc avec l'auteur trois choses dans cette observation :

1° une accélération des oreillettes et des ventricules;

2° une disparition momentanée de la dissociation;

3° l'apparition de nombreuses extra-systoles.

Les auteurs concluent en recommandant l'adrénaline par voie sous-cutanée au cours des accidents du syndrome de Stokes-Adams dus à l'anémie cérébrale et conseillent l'emploi de doses assez fortes, de l'ordre de 1 à 2 mg, si l'on veut avoir un effet rapide, cet effet étant plus net dans les dissociations incomplètes que complètes.

En 1922, Phear et Parkinson rapportent l'observation suivante : une femme de 49 ans rentre à l'hôpital parce que depuis deux ans environ elle présentait des attaques épileptiformes réitérées et surtout nocturnes. Elle n'avait jamais été malade jusque-là. A son entrée, un électrocardiogramme pratiqué aussitôt montre un bloc auriculo-ventriculaire total avec un centre idio-ventriculaire envoyant 26 stimuli à la minute. Le pouls est régulier et de bonne qualité. Il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque. Pendant sept jours, la malade présente une récurrence périodique de pertes de connaissance brutales accompagnées de convulsions, et survenant à la fois le jour et la nuit. Le rythme ventriculaire varie entre 20 et 36 contractions par minute. Le septième jour, dans la matinée, on fait une injection sous-cutanée de V gouttes d'adrénaline. Un quart d'heure après, les crises syncopales diminuent d'intensité puis s'arrêtent. Dans la soirée, craignant une reprise, on refait une nouvelle injection sous-cutanée de X gouttes. Les quatre semaines suivantes, pendant lesquelles la malade reste à l'hôpital, on ne nota aucune nouvelle crise, et les différents électrocardiogrammes enregistrèrent un rythme idio-ventriculaire variant entre 24 et 32, donc sans accélération par rapport à la période anté-

rieure. La malade fut revue un mois, puis trois mois après sa sortie de l'hôpital : elle se portait très bien, son cœur battait à 23 environ et elle n'avait présenté aucune crise syncopale.

Phear et Parkinson, dans ce même article, font état de la communication faite par M. F. Arrillaga à l'Association médicale argentine en 1917, dans laquelle l'auteur rapporte 6 cas de dissociation auriculo-ventriculaire totale. L'injection par voie sous-cutanée de 1 mg d'adrénaline a entraîné une accélération indépendante des oreillettes et des ventricules, mais sans aucune modification du bloc.

Les auteurs, dans leurs conclusions, s'élèvent contre la conception qui veut que l'effet de l'adrénaline sur le cœur soit seulement considéré en relation avec l'effet vaso-constricteur. En réalité, disent les auteurs, l'adrénaline influence le myocarde et par le sympathique et par le vague. L'effet cardiaque principal est sympathique : il y a accélération du taux ventriculaire et quelquefois même altération dans la conductibilité de l'oreillette au ventricule. Quoique leurs observations n'aient pas montré de réduction du bloc, il y a toujours eu une augmentation du taux ventriculaire malgré ce bloc, et cette accélération seule suffit pour étendre l'emploi de l'adrénaline dans le syndrome de Stokes-Adams quand la cause de la perte de connaissance est un ralentissement extrême ou même un arrêt des ventricules. Ainsi, dans l'observation qu'ils rapportent, si le bloc ne changea pas, si l'accélération ventriculaire ne fut pas évidente, par contre l'arrêt du pacemaker ventriculaire déterminant les syncopes fut aboli, et c'est là le résultat le plus encourageant.

La même année, Strisower publie l'observation suivante. Il s'agit d'un homme de 82 ans qui, depuis six ans, présentait des vertiges et avait été obligé à quatre reprises de garder le lit. A part un certain degré d'hypertension et des artères sinueuses, dures et battantes à tous les niveaux

explorables, on ne retrouve aucun antécédent. L'examen met en évidence un pouls à 36, des bruits du cœur assourdis avec un petit souffle systolique à la pointe. La radiographie montre une ombre cardiaque élargie, une aorte allongée et dilatée. Le malade se plaint de céphalées et de vertiges. L'électrocardiogramme, enfin, révèle une dissociation auriculo-ventriculaire totale avec un rythme idio-ventriculaire aux environs de 30 à 40.

On pratique tout d'abord une injection d'atropine sans résultat. Puis, le 20 juin, on administre au malade 0,5 cm³ d'adrénaline en solution au 1 ‰ par voie sous-cutanée :

	Pouls	Tension artérielle
	—	—
Avant l'injection	28 arythmique	16
15 minutes après	40	20
25 minutes après	84	
35 minutes après	88	20,5

Dix heures après, alors que le pouls est à 64, le malade est agité et présente un faciès cyanosé — on fait alors une saignée de 400 cm³. Trois heures après la saignée, la tension artérielle est à 20, le pouls à 84. Les jours suivants le pouls reste à 80-100 et la tension à 15-16. Les tracés électrocardiographiques montrent un rythme sinusal normal.

Le 1er juillet, le rythme se ralentit et des extra-systoles apparaissent.

Le 7 juillet, les tracés enregistrent un bloc partiel de type 2/1.

Le 22 juillet, on refait une nouvelle injection d'adrénaline de 1/4 de cm³ par voie sous-cutanée. Le pouls grimpe alors de 30 à 70-80, mais 10 minutes plus tard l'effet de la piqûre a disparu.

Le fait intéressant de cette observation est que l'adrénaline à petite dose a réussi à rétablir le rythme sinusal normal, et cela d'une manière prolongée. L'auteur en conclut que l'adrénaline améliorerait la conductibilité cardiaque ou augmenterait l'excitabilité, et peut-être même les deux effets sont-ils conjugués. L'adrénaline agirait sur les terminaisons

nerveuses en les stimulant, mais aussi provoquerait un accroissement de la circulation coronaire par vaso-dilatation, d'où meilleure conductibilité. L'intérêt de l'usage de l'adrénaline à faibles doses permettrait une répétition des injections et éviterait toute augmentation de la tension.

A la suite des résultats obtenus par Phear, Parkinson et Strisower, Harold Feil, l'année suivante, essaya à son tour l'adrénaline et rapporte l'observation suivante :

Il s'agit d'un coiffeur qui, âgé de 50 ans, présenta en février 1922 une première perte de connaissance accompagnée de mouvements convulsifs. Par la suite, les crises syncopales augmentèrent en fréquence et en durée : le malade en avait jusqu'à 11 ou 12 par jour lorsqu'il rentra à l'hôpital. A son entrée, il avait un pouls à 80, régulier, et une tension artérielle à 13/7,5, mais l'auteur ne fait pas état à ce moment-là, dans l'observation, de tracé électrocardiographique. Huit jours plus tard, les crises syncopales sont devenues subintrantes. Le pouls est régulier à 34 entre les crises et l'électrocardiogramme enregistre un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire complète : les oreillettes battent à 90 contractions par minute et le centre idio-ventriculaire envoie environ 30 stimuli par minute. On administre alors au malade de l'atropine, mais sans résultat, suivie presque aussitôt d'une injection par voie sous-cutanée de 0,6 cm³ de solution d'adrénaline au 1 ‰ : les syncopes cessent alors immédiatement et le taux ventriculaire subit une légère accélération : de 30, il passe à 34. Mais douze heures après, on assiste à une nouvelle reprise de perte de connaissance, aussitôt calmée d'ailleurs par une nouvelle injection de 0,6 cm³ d'adrénaline sous-cutanée. Quelque douze heures plus tard se produit de nouveau un arrêt ventriculaire, aboli comme précédemment et tout aussi rapidement par l'injection d'adrénaline. Les dix jours suivants, on continue de donner au malade de l'adrénaline : 0,6 cm³ de solution d'adrénaline deux fois par jour et par voie sous-cutanée. On

ne signale aucune perte de conscience. Les électrocardiogrammes montrent toujours la persistance du bloc complet, mais le ventricule autonome s'accélère progressivement : 34 systoles par minute, puis 55, enfin 84. Quelques jours plus tard la conduction auriculo-ventriculaire est redevenue normale; le rythme est à 84 et les espaces PR mesurent tous 0''24. Cependant, une semaine après, les tracés objectivent une dissociation incomplète de type 2/1 avec un taux ventriculaire à 42 suivis quelques jours plus tard d'une dissociation complète avec 30 battements ventriculaires à la minute. On essaie de nouveau d'injecter de l'atropine, mais sans résultat, comme précédemment. L'injection de 0,6 cm³ de solution d'adrénaline elle-même reste sans résultat très appréciable au point de vue de l'accélération ventriculaire; en effet, le nombre des battements ventriculaires, qui était de 29 avant l'injection, n'a augmenté une heure après que d'une unité.

Cependant les syncopes sont abolies, et c'est là le résultat principal. On voit donc, d'après cette observation, que Feil a obtenu à peu près les mêmes résultats que Phear et Parkinson, et il en tire d'ailleurs les mêmes conclusions.

En 1923 également, Ch. Laubry et Ed. Doumer rapportent un cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète « habituelle » par trouble de l'excitabilité. Les auteurs emploient le terme de « habituelle » parce que le malade présente des périodes tantôt de bloc complet, tantôt de bloc incomplet, avec possibilité même de retour transitoire et spontané en rythme sinusal. C'est ainsi qu'après avoir injecté 1 mg d'adrénaline dilué dans 5 cm³ de soluté physiologique par voie sous-cutanée et alors que le bloc était total (les oreillettes battant à raison de 70 contractions par minute et les ventricules au taux de 42), les auteurs ont observé, au bout de 10 à 15 secondes, un passage en dissociation incomplète, suivie 10 secondes plus tard d'une reprise en rythme sinusal pendant 5 minutes environ; puis le bloc incomplet a réapparu, et 30 secondes après la dissociation auriculo-ventriculaire était totale. D'autres fois l'action de l'adrénaline a été

pratiquement nulle, et les auteurs en concluent que l'efficacité de la drogue sympathicomimétique serait sous la dépendance de facteurs secondaires surajoutés. Il font jouer un rôle à l'augmentation de l'état réfractaire des fibres du faisceau conducteur de His, ainsi qu'à celui du myocarde ventriculaire.

J. Parkinson, en 1924, cite l'observation suivante : un homme âgé de 44 ans, cuisinier de son état, et en excellente santé jusqu'alors, est admis au mois de février 1924 à l'hôpital pour des pertes de connaissance répétées. Depuis quelques jours, en effet, le malade, plusieurs fois par jour, se plaint de brouillard oculaire et brutalement perd conscience et tombe. A son entrée, l'examen met en évidence un pouls régulier à 75, avec cependant quelques extra-systoles; il n'y a pas de signes d'insuffisance cardiaque et la tension artérielle est à 14/7,5. L'orthodiagramme montre un cœur légèrement hypertrophié à gauche, et le tracé électrocardiographique enregistre une séquence auriculo-ventriculaire normale avec un rythme sinusal régulier à 73, entrecoupé de quelques salves extra-systoliques et de quelques pauses ventriculaires dont la durée n'excède jamais 6 secondes. Durant les trois premières semaines du séjour à l'hôpital, l'auteur distingue trois phases bien différentes :

1° Tout d'abord une première phase de dissociation auriculo-ventriculaire incomplète, devenant rapidement complète vers la fin du deuxième jour. Devant la persistance des crises syncopales répétées, on se décide alors à faire une injection sous-cutanée de 0,6 cm^3, c'est-à-dire la valeur de X gouttes, de solution d'adrénaline à 1 ‰. Avant l'injection, les tracés électrocardiographiques montraient des images de bloc partiel avec un taux auriculaire à 100 et un taux ventriculaire à 28, coupées de temps à autre par 2 à 5 battements normaux. Cinq minutes après l'administration de l'adrénaline, la cadence des battements normaux devient plus fréquente et plus longue, puis le cœur bat régulièrement à 110 au bout

de dix minutes, à 120 vingt-cinq minutes plus tard, et, trois heures après, le taux ventriculaire est stable et régulier à 75, mais à la quatrième heure un ralentissement se produit, des irrégularités apparaissent et le malade présente une nouvelle syncope. Le lendemain, plusieurs pertes de connaissance se succèdent, dont l'une dure 17 secondes. Les tracés montrent toujours une dissociation incomplète avec un rythme ventriculaire à 13 et quelques courts lambeaux de rythme normal ou plutôt 1/1. On fait une deuxième injection de 0,6 cm³ d'adrénaline, et, en l'espace de vingt-cinq minutes, le rythme des battements ventriculaires s'accélère jusqu'à 118 pour redescendre quatre heures après environ à 32 avec un tracé de dissociation complète. A noter cependant que les crises syncopales ont disparu pendant quelques heures.

2° A cette première phase de bloc partiel succède une période de bloc complet qui dure douze jours. Le malade présente encore quelques pertes de connaissance, mais de manière très sporadique. Cinq fois on a fait des injections d'adrénaline, et chaque fois invariablement la drogue a arrêté les crises syncopales pendant quelques heures; elle a accéléré le rythme autonome ventriculaire, mais n'a entraîné aucune réduction de ce bloc. Les tracés électrocardiographiques montraient un rythme ventriculaire variant entre 12 et 60 battements par minute. Sous l'effet de l'adrénaline, les oreillettes battent à 115 et les ventricules ne furent accélérés que lorsque le rythme de base était assez ralenti : c'est ainsi que de 15 il passa à 60, mais lorsqu'il était à 50 ou 55, avant l'injection de la drogue, il ne manifesta pratiquement aucune modification.

3° L'auteur décrit enfin une troisième période de huit jours environ qui voit une récession graduelle de la dissociation et un retour spontané au rythme sinusal.

Subitement le nombre des syncopes augmente, le malade en comptant 100 en une seule nuit. Ces syncopes se repro-

duisaient toutes les minutes environ. Sous l'effet de l'adrénaline, que l'on a injectée 5 fois, on note un arrêt presque total des pauses ventriculaires; le rythme ventriculaire s'accélère rapidement; en vingt minutes le nombre des systoles atteint 120 avec un rythme 1/1. L'adrénaline protège le malade pendant un temps assez variable, variant entre deux et quarante-huit heures.

Au bout de sept jours, l'électrocardiogramme montre tre une accélération cardiaque avec conduction auriculo-ventriculaire normale et un espace PR allongé. Deux jours plus tard les attaques cessent et le rythme cardiaque redevient strictement normal. Le malade a été revu trois mois plus tard : il allait très bien.

Il ressort de cette observation que, lorsque le bloc était partiel, l'adrénaline a accéléré le rythme, lequel est redevenu normal, mais, lorsque le bloc était total, si le rythme ventriculaire est monté à 60, le bloc, par contre, est resté complet. Par contre, on a fait 12 injections d'adrénaline, et 12 fois les syncopes se sont arrêtées et dans un minimum de temps, trois minutes au plus. L'injection sous-cutanée d'adrénaline est donc la méthode la plus probante dans la prévention et le traitement des syncopes; elle peut et doit être employée chaque fois.

Samuel et A. Levine, en 1926, font paraître un article sur le traitement des syncopes survenant au cours du syndrome de Stokes-Adams. Si la syncope est complète, disent-ils, les médicaments injectés par voie intraveineuse n'ont aucune signification puisque la circulation est arrêtée dans l'organisme. Ils conseillent alors, pour prévenir ces accidents, soit le chlorure de baryum à la dose de 30 mg quatre fois par jour, soit l'adrénaline en injection sous-cutanée : 0.5 cm^3 de la solution au 1 ‰ toutes les deux heures.

P.-D. White a remarqué également que les premières crises étaient normalement bien stoppées par le chlorure de baryum, mais que, lorsqu'elles se reproduisaient, seule l'adrénaline donnait alors de bons résultats.

A.-R. Gilchrist, étudiant en 1933 l'action de l'adrénaline dans le blocage complet du cœur, a montré qu'avec une injection sous-cutanée de cette drogue l'accélération obtenue était d'autant plus forte que le ventricule était plus ralenti au départ, cette action ne se retrouvant pas au niveau des oreillettes.

L'année suivante, ce même auteur étudia l'action de l'éphédrine et du chlorure de baryum dans la prévention des syncopes de Stokes-Adams. Il conclut alors de ces expériences que l'adrénaline reste la drogue la plus active principalement dans les cas où les syncopes se répètent, avec une fréquence inhabituelle. L'auteur reconnaît que son emploi n'est pas toujours suivi d'une réussite complète, mais jusqu'à ce que nous ayons une meilleure connaissance des mécanismes du Stokes-Adams, ajoute Gilchrist, il est logique de l'employer car on ne peut encore choisir à l'avance parmi les cas qui en retireront quelque profit et ceux auxquels elle sera inutile. Cependant, lorsque les syncopes se reproduisent à intervalles assez éloignés, il est plus commode d'employer l'éphédrine et le chlorure de baryum, l'adrénaline n'ayant aucune action par voie orale.

Ce sont les mêmes conclusions que formula A. Jouve en 1939, dans un article où il étudiait différents agents pharmacodynamiques pour le diagnostic et le traitement des bradycardies. Se référant d'ailleurs aux travaux de Gilchrist utilisant l'adrénaline par voie sous-cutanée dans les cas de dissociation auriculo-ventriculaire complète, il obtient une accélération d'autant plus importante que le rythme ventriculaire est plus ralenti, le rythme des oreillettes n'augmentant pas dans les mêmes proportions et parfois même restant inchangé. L'adrénaline pourrait également, dans ces cas-là, augmenter la fréquence des captures ventriculaires (Lénègre et C. Weil); elle peut aussi démasquer des blocs de branche.

A ce propos, Jouve rapporte une observation publiée avec D. Olmer et J. Vague la même année. Il s'agissait d'un malade dont les premiers tracés montrèrent une dissocia-

tion complète avec un rythme auriculaire à 96 et ventriculaire à 30. On notait également un bas voltage et un élargissement de QRS de l'ordre de 12/100 de seconde. Après l'injection par voie sous-cutanée de 1 mg d'adrénaline, le taux ventriculaire s'accélère à 45 avec des images de bloc septal tantôt droit, tantôt gauche. Deux mois plus tard, les tracés montrent un rythme ventriculaire dont la fréquence est de 40 par minute avec un bloc gauche. On refait 1 mg d'adrénaline : le ventricule ralentit ses contractions et des images de bloc « à bascule » régulièrement alternant persistent. Quatre mois après, le rythme ventriculaire est à 30; les tracés montrent des ondes rapides déviées vers le bas en D2 et D3, une onde S empâtée en D2, crochetée en D3 et un T négatif. Sous l'effet de l'adrénaline, l'onde S augmente d'amplitude, T devient positif, mais la fréquence ventriculaire se ralentit à 28.

L'action de l'adrénaline est donc complexe : elle excite sans aucun doute la contractilité idio-musculaire, mais elle transforme certainement aussi le régime vasculaire local. Le traitement des dissociations auriculo-ventriculaires par cette drogue sympathicomimétique est utilisé pour permettre la conduction du stimulus sinusal ou du moins accélérer le rythme autonome ventriculaire, mais c'est une arme à double tranchant, car si l'on accélère la fréquence sinusale par cette méthode, ce qui est le but recherché, par la même occasion on risque d'aggraver les conditions de conductibilité d'un faisceau de His déjà altéré; aussi l'auteur conseille-t-il de réserver l'emploi de l'adrénaline dans les cas de blocs complets. Il propose l'emploi de l'adrénaline, soit *per os* en administrant de petites doses répétées, soit par voie sous-cutanée (2 à 4 mg par jour), mais il préfère, semble-t-il, la voie intramusculaire à la dose quotidienne de 1 à 2 mg. Enfin, les voies intraveineuses et intracardiaques sont à utiliser dans les cas où se produit un arrêt ventriculaire.

En 1952, Bourne fait paraître un article, dans le *British Medical Journal*, sur le bloc cardiaque. Au point de vue

thérapeutique, l'auteur conseille l'atropine et l'éphédrine, mais, quand ce dernier produit ne suffit pas pour enrayer les accidents nerveux de la maladie, il conseille l'usage de l'adrénaline par voie sous-cutanée et intramusculaire à des doses de 0,5 et 1 mg renouvelées deux et trois fois par jour. Bourne signale l'innocuité de ce médicament, en comparaison de la quinidine, très nocive dans ces cas-là.

Traitant des urgences cardiaques, Gilbert, dans un article paru en 1954, conseille l'emploi de l'adrénaline par voie sous-cutanée à des doses variant entre 0,4 et 1 mg de la solution au 1 ‰ pour prévenir la répétition des attaques du syndrome de Stokes-Adams, cette drogue accélérant le taux du pacemaker ventriculaire. Quand l'arrêt du cœur se prolonge plus d'une minute, on peut injecter 1/2 mg d'adrénaline directement dans le ventricule gauche, mais avec risques de fibrillation.

Prinzmetal, de même, dans un travail sur la thérapeutique d'urgence des arythmies cardiaques, conseille l'emploi de l'adrénaline dans le traitement des attaques syncopales qui émaillent l'évolution des dissociations auriculo-ventriculaires complètes. Si les attaques persistent, ajoute l'auteur, il ne faut pas hésiter à répéter les injections ou employer l'adrénaline retard en solution huileuse. Prinzmetal indique également que l'isopropylarterenol et l'hydroxyamphétamine préviennent la fibrillation ventriculaire en accélérant le taux de base idio-ventriculaire. Ces trois médicaments, qui sont des drogues « de routine », conclut l'auteur, restent le traitement de base de toute syncope survenant au cours d'un bloc complet par arrêt ventriculaire, mais, quoi qu'il en soit, la thérapeutique de la pause cardiaque reste très difficile, car beaucoup de malades tardent à répondre à la thérapeutique usuelle.

3. — Administration par voie intramusculaire.

Korns et Christie, en 1922, rapportent, dans le *J. A. M. A.*, l'observation suivante : il s'agit d'une femme âgée de 56 ans

et qui rentre à l'hôpital parce que depuis plusieurs années, au moment de chacun de ses repas, elle ressent une sensation de choc dans la poitrine, souvent accompagnée de nausées et de vomissements, souvent suivie de faiblesse des jambes et de perte de connaissance. Elle-même signale que depuis très longtemps elle a un pouls très ralenti. A l'examen, on ne constate ni dilatation des cavités cardiaques, ni anomalie valvulaire; le rythme ventriculaire est anormalement lent; les battements auriculaires ne sont pas perceptibles dans la région précordiale et la phase auriculaire des pulsations jugulaires fait défaut. La tension artérielle varie entre 14/6 et 17/8; on ne trouve pas d'autres signes physiques importants. Quoique la réaction de Bordet-Wassermann fût négative par trois fois, on essaya pendant trente-quatre jours un traitement par le mercure en injections intramusculaires, mais cela sans aucun résultat. De même, un traitement par l'atropine reste sans effet.

Des électrocardiogrammes appuyaient le diagnostic clinique de bloc cardiaque. De temps en temps, le bloc variait; de bloc partiel de type 2/1 il devint complet, le rythme idio-ventriculaire variant alors entre 25 et 35 à la minute. Le rythme le plus élevé atteint fut de 60 battements à la minute durant une période de bloc incomplet. L'effet de la première injection d'adrénaline est résumé ci-dessous :

TEMPS	BLOC	OREILLETTES	VENTRICULES	BATTEMENTS VENTRICULAIRES prématurés
3 h. 20	2/1	70	35	néant
3 h. 30	injection de X gouttes d'adrénaline à 1 ‰ intramusculaire			
3 h. 33	complet	100	40	néant
	complet	irrégulier	41,6	occasionnels
	2/1	irrégulier	45	importants
	complet	irrégulier	40	»
	2/1	94	47	»
	2/1	102	51	»
	2/1	96	48	»
3 h. 45	2/1	irrégulier	48	»

L'adrénaline fut également employée deux fois sans électrocardiogramme de contrôle, et à cette occasion on enregistra le rythme ventriculaire le plus élevé : 56 à la minute. Quatre heures après l'injection, le cœur avait retrouvé son rythme primitif.

Trois jours après la dernière épreuve à l'adrénaline, la mort se produisait par inhibition ventriculaire. La permission de nécropsie ne fut pas accordée.

A l'inverse donc des autres observations américaines, cette observation illustre le fait que l'adrénaline peut également aggraver un bloc auriculo-ventriculaire déjà existant. En effet, à côté de l'effet bienfaisant de l'accélération des rythmes auriculaires et ventriculaires, il y a la production d'arythmie auriculaire et l'augmentation en intensité du bloc auriculo-ventriculaire. Cette aggravation serait due, d'après les auteurs, à une action du parasympathique.

En 1926, Herapath rapporte l'observation suivante : il s'agit d'un homme de 63 ans ayant présenté des crises syncopales depuis quelque temps. A son entrée, son pouls est régulier à 35 et l'électrocardiogramme montre un bloc total avec un rythme auriculaire à 100 et un rythme ventriculaire à 36. On note, de plus, quelques complexes ectopiques. Une quinzaine de jours après son entrée, le malade présente une série de crises syncopales se répétant toutes les dix minutes environ. Avant la crise, le pouls est à 60, puis au bout de quarante secondes d'accélération le ventricule s'arrête pendant douze à quinze secondes avant de repartir doucement et de revenir au rythme antérieur de 35 battements par minute. On injecte alors, pendant l'arrêt ventriculaire, V gouttes d'adrénaline à 1 ‰ par voie intramusculaire. Avant même la fin de l'injection, le taux ventriculaire s'accélère et le malade reprend conscience. Le malade ne présente qu'une petite syncope ensuite à l'occasion de mouvements provoqués par la prise d'un tracé électrocardiographique. Le lendemain matin, on assiste de nouveau à deux petites crises bien stoppées chaque fois par l'injection intramusculaire de V gouttes d'adrénaline.

Un mois après, les tracés montrent une dissociation 2/1, et quatre mois plus tard, un bloc total, mais le malade n'a présenté aucune nouvelle syncope depuis.

Dans une publication faite à la Société des Hôpitaux de Paris en 1934, C. Lian et Deparis, considérant que la fibrillation ventriculaire représente une rareté à côté de l'arrêt ventriculaire, éventualité habituelle qui sert à expliquer le mécanisme des syncopes, recourent à des injections de préparations éthérocamphrées, caféinées. Par contre, si la syncope se prolonge, on utilisera l'adrénaline d'abord intramusculaire à la dose de 1/4 de mg, puis intraveineuse et intracardiaque si besoin est.

En 1938, A Gonin, de Lyon, dans une thèse minutieusement détaillée sur le syndrome de Morgagni-Stokes-Adams, fit une critique très approfondie des diverses thérapeutiques employées pour combattre cette maladie. Passant en revue les divers médicaments qui agissent sur la conductibilité et l'automatisme hissien — leur diversité prouvant déjà qu'aucune ne possède d'efficacité certaine — il étudia surtout l'action de l'adrénaline et ses effets sur le bloc cardiaque. Reprenant les observations antérieures parues dans la littérature, l'auteur conclut, avec une certaine réserve cependant, que « l'indication typique de l'adrénaline est représentée par les blocs auriculo-ventriculaires donnant lieu à des syncopes par pauses ventriculaires et ne présentant pas dans leur intervalle de signes d'hyperexcitabilité myocardique ». L'auteur cite, en effet, les observations de Lutembacher, de Swartz, de Strecher, dans lesquelles des signes d'irritabilité myocardique se sont manifestées soit sous forme d'extra-systoles, soit sous forme de pauses cardiaques. Lui-même a observé l'apparition d'une tachycardie ventriculaire à 120 dans les minutes qui ont suivi l'injection de la drogue sympathicomimétique, mais peut-être n'était-ce qu'une simple coïncidence ? Quoi qu'il en soit, le rôle physiologique de l'adrénaline étant évident et sur le bloc partiel et sur le bloc total, son administration par voie

intramusculaire à des doses de 1/2 mg matin et soir peut être indiquée. Il est même conseillé, lors des périodes plus troublées, de répéter les injections plus fréquemment : par exemple 1/4 mg toutes les deux heures. Mais si l'accélération du rythme ventriculaire s'accompagne de l'apparition de salves extra-systoliques, il sera plus sage de recourir à l'éphédrine.

Au cours des crises syncopales, si la pause cardiaque est de très courte durée, la reprise de conscience se fera le plus souvent avant même que l'on ait tenté la moindre intervention thérapeutique. Par contre, si les arrêts ventriculaires sont de plus longue durée et après avoir éliminé toute suspicion de fibrillation, on recourra aux injections d'adrénaline par voie intracardiaque. Dans ces cas-là, en effet, comme le dit Clerc, on n'a pas le temps d'essayer plusieurs médicaments, et il est logique de s'adresser au seul qui ait fait ses preuves, c'est-à-dire à l'adrénaline.

Et Gonin de conclure : « Devant cette longue liste souvent contradictoire, on ne peut s'empêcher d'un certain scepticisme. Il est difficile de voir ce qui revient au traitement et ce qui revient à l'évolution spontanée, et l'on pense souvent à un succès alors qu'il s'agit seulement d'une simple coïncidence. »

Nous ne rappellerons ici que pour mémoire les travaux de Lenègre et Chevalier en 1945, déjà cités précédemment, conseillant l'emploi de l'adrénaline en intramusculaire dans l'état de mal syncopal.

4. — Administration par voie intraveineuse.

Hardoy et Houssay, après avoir étudié en 1917 l'action de l'adrénaline sur le cœur bloqué du chien, rapportent l'observation d'un homme de 55 ans, syphilitique avéré, qui présentait des accidents nerveux de Stokes-Adams. Le malade perdait connaissance trois à quatre fois par jour environ. Un traitement étiologique fut institué avec de l'huile grise et iodure de mercure qui entraîna la cessation presque complète

des syncopes. Les tracés électrocardiographiques montraient une dissociation auriculo-ventriculaire complète avec un rythme ventriculaire atteignant 30 à 32 contractions par minute. Des injections de sulfate d'atropine, de nitrite d'amyle, d'adrénaline par voie sous-cutanée, ne donnèrent aucun résultat; par contre, l'injection par voie intraveineuse de 1 cm^3 de la solution d'adrénaline au 1 ‰ fut suivie une minute après d'une accélération des oreillettes et des ventricules avec apparition de foyers multiples de contractions dans les deux cavités et, quinze minutes plus tard, le rythme normal se rétablit. Il n'y eut cependant pas de déblocage.

Lutembacher, en 1920 et 1921, démontre que l'injection intraveineuse de 1 à 2/10 de mg d'adrénaline chez des malades dont le cœur est en état de dissociation auriculo-ventriculaire provoque certes une accélération immédiate et brutale du taux ventriculaire, qui passe de 30 à 60 et 80 contractions par minute, mais, en contrepartie, apparaissent presque aussitôt des irrégularités, contractions précipitées, ou au contraire pauses durant quelques minutes, le rythme revenant rapidement à son état antérieur avec même quelquefois ralentissement dans les jours qui suivent.

La première observation est celle d'un homme de 66 ans qui présente une dissociation complète depuis un mois environ avec un pouls à 25. L'administration de 1/2 mg d'adrénaline par voie intraveineuse provoque d'abord une pause ventriculaire avec syncope, puis le malade revient à lui alors que le pouls s'accélère brusquement à 84. Vers la septième minute le pouls se ralentit à 60, puis à 40; il reste régulier. La tension artérielle est inchangée à 17/10. Vingt minutes plus tard, le ventricule bat toujours à 40, le malade présente un petit épisode de confusion mentale et petit à petit le pouls se ralentit d'abord à 35, puis à 18 le lendemain. On injecte alors de nouveau 1/4 de mg d'adrénaline. Immédiatement, le rythme auriculaire s'accélère de 75 à 85 et le rythme ventriculaire passe de 28 à 75, mais avec quelques irrégularités. Cinq minutes après, les oreillettes sont revenues

à leur rythme initial de 75, les ventricules restent légèrement accélérés à 33, mais dès la fin de la journée et pendant trois jours le rythme se ralentit à 20 contractions par minute.

Dans la deuxième observation présentée par l'auteur, il s'agit d'un malade présentant une dissociation auriculo-ventriculaire, d'origine syphilitique. A la suite de l'administration de 1/10 mg d'adrénaline par voie intraveineuse, les oreillettes battent primitivement à 75, s'accélèrent aussitôt à 150, et les ventricules passent de 30 à 60 battements par minute. L'accélération de l'étage supérieur du cœur se maintient régulièrement entre 130 et 150, mais les ventricules présentent rapidement des changements de vitesse, des pulsations prématurées se groupent de temps en temps pour donner une ébauche de tachysystolie ventriculaire. Puis survient une pause avec syncope de courte durée. La reprise est marquée par un rythme ventriculaire lent, quelques extrasystoles et des oreillettes battant toujours entre 130 et 150. Cinq minutes après, le rythme auriculaire est à 85, les ventricules à 33 avec des pulsations prématurées parfois suivies de pauses. Dix minutes plus tard, les oreillettes s'accélèrent à 90, les ventricules battent d'abord régulièrement à 30, puis à 16, et ils ne reprennent leur rythme primitif que progressivement.

L'auteur tire alors la leçon de ces observations : « Au point de vue purement symptomatique, on serait tenté d'utiliser la propriété que possède l'adrénaline de provoquer une accélération transitoire des ventricules pour pallier le danger des syncopes dans les périodes menaçantes de ralentissement extrême du pouls », mais, malheureusement, les phénomènes d'excitation sont suivis de phénomène d'inhibition qu'il faut redouter, l'injection intraveineuse entraînant certes une accélération, mais aussi des arrêts ventriculaires. Ses propriétés curatives paraissent donc douteuses.

Semerau, en 1923, dans un article où il étudie l'influence de certains médicaments sur des blocs complets, rapporte trois cas de dissociation auriculo-ventriculaire dans lesquels

l'adrénaline en solution au 1 ‰, injectée à la dose de 1 mg par voie intraveineuse, a entraîné chaque fois une augmentation considérable du taux de l'automatisme ventriculaire. Dans un cas même, rapporte l'auteur, le rythme idio-ventriculaire est passé à 200 contractions par minute aussitôt après l'injection.

Dans les travaux réalisés par Jouve en 1939, et dont nous avons déjà parlé, l'auteur, se référant à un travail antérieur de Mattioli, a étudié également l'action de l'adrénaline par voie intraveineuse sur des cœurs en état de dissociation incomplète, et, avec des doses de l'ordre de 1/10 de mg, il a obtenu pendant fort peu de temps la transformation d'un bloc 3/1 en bloc 2/1, ainsi qu'une légère accélération ventriculaire : le centre idio-ventriculaire envoyant 34 stimuli à la minute au lieu de 30 Par contre, le rythme auriculaire a été ralenti, passant de 100 à 61 battements par minute.

Les conclusions formulées par cet auteur ont été rapportées dans le paragraphe précédent. Nous n'y reviendrons pas.

En 1949, Roelsen, au Danemark, dans un important travail sur le traitement des blocs cardiaques avec des substances adrénergiques, rapporte les observations suivantes :

1° Dans le premier cas, il s'agit d'une femme âgée de 66 ans et qui, depuis six mois environ, présente des crises vertigineuses à intervalles plus ou moins réguliers. Elle a déjà été soignée chez elle une fois avec de l'adrénaline. En effet, un jour, au cours d'une série de crises vertigineuses, son pouls est descendu à 4; on lui a alors injecté par voie sous-cutanée 0,5 mg d'adrénaline. Aussitôt les crises ont cessé et le pouls a regrimpé d'abord à 16, puis à 30, et 60 dans les heures qui ont suivi. Quand elle entre à l'hôpital, elle est en rythme sinusal. Mais deux jours plus tard, à l'occasion de nouvelles crises, un électrocardiogramme montre un bloc total avec un rythme auriculaire à 85-91 et un ventricule lançant 19 à 36 stimuli à la minute. On lui donne de l'éphédrine et du phénemal. Les jours suivants, la ma-

lade présente toujours quelques vertiges. Le pouls est régulier à 36. Le bloc est total avec un rythme auriculaire à 86 et un rythme ventriculaire à 35. Une nouvelle attaque de vertiges se produit alors; le pouls devient imperceptible et on injecte 0,5 mg d'adrénaline par voie sous-cutanée. Immédiatement les attaques cessent et le pouls redevient perceptible, battant à 16 d'abord, puis à 32. Comme traitement d'entretien, on lui donne de l'éphédrine, oxédrime et amphétamine à doses croissantes. La malade présente encore quelques pauses (atteignant 8 secondes), mais aucune ne nécessite l'emploi de l'adrénaline. On revoit la malade deux mois plus tard; elle a un électrocardiogramme strictement normal et ne présente plus de vertiges.

2° Le second malade est un homme âgé de 63 ans qui présente depuis six mois environ des signes évidents d'angine de poitrine. A l'entrée à l'hôpital, son état est grave : il présente des crises douloureuses d'une violence extrême, de la dyspnée, de l'agitation et des pertes de connaissance fréquemment répétées. L'électrocardiogramme montre un bloc total de fréquence variable (les oreillettes battent à 109 et le rythme ventriculaire varie entre 13 et 30).

Après une syncope, le pouls redevient régulier pendant quelque temps tandis que les tracés montrent un bloc total avec 120 atriogrammes et 86 ventriculogrammes. De plus, on note l'apparition de nouveaux complexes ventriculaires. A 18 h. 15 on fait une injection de 0,6 mg d'adrénaline par voie sous-cutanée, car les attaques deviennent subintrantes. Cinq minutes plus tard, le malade reprend connaissance; le pouls est régulier à 104, mais la trêve ne dure qu'un quart d'heure environ. Devant la reprise des syncopes, on injecte cette fois par voie intraveineuse 0,6 mg d'adrénaline. Les attaques cessent aussitôt et le pouls bondit à 132. Un électrocardiogramme montre une fréquence ventriculaire à 76, avec apparition de cinq sortes de complexes QRS différents indiquant que l'adrénaline a provoqué l'apparition de nou-

veaux centres ventriculaires de stimulation. Puis il se produit un nouvel arrêt de dix-huit secondes, et, à la reprise, on note de nouveaux complexes ventriculaires, mais cette fois-ci uniformes, battant à 38. Une nouvelle syncope nécessite l'injection de 0,6 mg d'adrénaline d'abord par voie sous-cutanée sans résultat, puis par voie intraveineuse. Le malade reprend conscience aussitôt. Son pouls est à 92, puis il baisse à 52 et dans la nuit il est à 40. Les tracés montrent un bloc total avec 120 battements auriculaires et 53 ventriculaires, avec des signes évidents d'infarctus antérieur, qui d'ailleurs ont toujours existé, il faut le signaler. Le lendemain, le pouls varie entre 40 et 48, et, trente-deux heures après l'entrée exactement, le rythme sinusal est rétabli avec cependant quelques extra-systoles. Le malade est entretenu avec de l'amphétamine, phénemal et hypnofen.

3° Les deux autres malades n'ont pas présenté de syncopes lors de leur séjour à l'hôpital, et l'auteur a étudié sur eux l'action de l'adrénaline comme test de stimulation du rythme ventriculaire.

Voici les résultats enregistrés à la suite de l'injection de 0,5 mg d'adrénaline par voie sous-cutanée :

	VENTRICULES	OREILLETTES	PR. SANGUINE
a) Avant	25	66	15,5/10
10' après	25	62	16,5/10
20' après	26	63	16,5/11
30' après	27	65	»
24 h. après	34	63	»
b) Avant	32	39	12,5/9
25' après	38	71	13,5/6

4° L'auteur cite ensuite plusieurs observations dans lesquelles l'action de l'adrénaline a été variable, mais où ressort cependant le plus souvent une nette accélération du centre autonome ventriculaire.

Roelsen conclut de l'ensemble de ces observations en affirmant la capacité des substances adrénergiques pour accélérer le rythme auriculaire et surtout ventriculaire. Cette action de l'adrénaline, pour l'auteur, tient en partie à un effet de « sensibilisation » du système conducteur et de stimulation de nouveaux centres secondaires ventriculaires, et en partie à un effet direct sur les terminaisons nerveuses sympathiques et la fibre musculaire même des oreillettes et des ventricules. Ces substances, ajoute l'auteur, non seulement accélèrent le rythme, mais également préviennent de nouveaux arrêts ventriculaires, à condition de les employer dans les cas aigus, certes, mais aussi à condition de poursuivre leur emploi par la suite afin de stabiliser les résultats obtenus. Comme doses, l'auteur préconise d'employer celles de Gilchrist, c'est-à-dire commencer par la voie sous-cutanée (0,5 mg) puis passer à la voie intraveineuse (0,05 mg) et la renouveler si besoin est. Enfin, dans les cas désespérés, ne pas hésiter à recourir à l'injection intracardiaque de 0,25 mg.

Nous avons vu précédemment que Nathanson préconisait l'emploi de l'adrénaline en injections sous-cutanées répétées pour prévenir les pauses cardiaques provoquées par la compression du sinus carotidien droit. Ce même auteur, en 1950, rapporte une dizaine d'observations de malades présentant une dissociation complète et chez lesquels il a utilisé l'adrénaline par voie intraveineuse et à la dose de 0,03 mg par injection. Les résultats immédiats, remarque l'auteur, sont une accélération à la fois marquée et durable du rythme idioventriculaire, ce dernier subissant en moyenne une augmentation de 29,3 battements par minute, avec des chiffres extrêmes de 8 à 44. Cela prouve donc bien la puissante action stimulante de l'adrénaline sur le pacemaker ventriculaire. L'auteur ne parle pas, dans cet article, de l'action de l'adrénaline à la fois préventive et curative des syncopes produites par arrêt du centre idiopathique ventriculaire.

En 1952, l'auteur compare, sur 8 nouveaux malades ayant un bloc auriculo-ventriculaire total, l'action de l'adrénaline

avec celles de la noradrénaline et de l'isopropyladrénaline ou Isuprel. Que les drogues soient employées par voie sous-cutanée ou intraveineuse, les résultats sont identiques : la noradrénaline a très peu d'action. Par contre, l'adrénaline et l'Isuprel augmentent « la rythmicité » ventriculaire d'une manière forte et soutenue, avec une légère prédominance en faveur de l'Isuprel. Cette dernière drogue agirait uniquement sur le pacemaker ventriculaire, alors que l'adrénaline, en plus, provoque l'apparition de complexes ectopiques.

Voici d'ailleurs les résultats :

	Adrén.	Isuprel	Adrén.	Isuprel	Adrén.	Isuprel
Taux initial	54	54	40	38	47	46
5' après	57	60	41	38	50	50
10' après	61	63	39	43	52	52
30' après	57	57	42	68	53	65
45' après	60	59	43	60	54	60
Augmentation maxima	7	9	3	30	7	25

En 1950, également, Kuhlmann, professeur à Strasbourg, rapporte l'observation d'un malade atteint d'une maladie de Stokes-Adams à forme paroxystique, dont le rythme normal évoluait aux alentours de 70.

Dès son entrée, le malade présente des accidents nerveux assez nombreux, dus à des pauses ventriculaires, et l'on commence un traitement avec de l'adrénaline intramusculaire à la dose de 1/2 mg plusieurs fois par jour. Pendant deux jours, le malade est amélioré, mais le troisième jour il fait une rechute dramatique, malgré des injections répétées d'adrénaline intramusculaire. Au cours d'une pause particulièrement longue, on administre au malade une rinçure de seringue; l'effet est immédiat et se prolonge pendant deux jours grâce à l'adrénaline intramusculaire. Mais les pauses ventriculaires reprennent de nouveau, le malade présentant des pertes de connaissance subintrantes. On injecte alors

plusieurs fois de l'adrénaline par voie intraveineuse, et l'auteur a nettement l'impression « que seule la voie intraveineuse a été active et de façon décisive à deux ou trois reprises ». Mais l'état du malade restant alarmant, on modifie le rythme des injections; on les pratique alors selon un horaire régulier, toutes les quatre heures environ, « avec l'idée de maintenir plus ou moins le muscle cardiaque sous l'influence de l'adrénaline pendant toute la journée ». Quoi qu'il en soit, à partir de ce moment-là, le malade ne présente plus de crises syncopales ni de malaises. On continue cependant l'adrénaline pendant une dizaine de jours.

Cette observation montre l'extrême difficulté pour arriver à un résultat thérapeutique durable. C'est seulement lorsqu'on est passé à une administration « systématique » et « régulière » qu'on a eu un résultat. Cette conclusion, formulée par Kuhlmann, peut nous servir d'introduction pour vanter l'intérêt et l'efficacité des perfusions continues d'adrénaline dans le syndrome de Stokes-Adams, efficacité que viennent démontrer les deux observations personnelles que nous rapportons au chapitre suivant.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. Sa... (Jean), 30 ans, entre dans le Service de cardiologie du Professeur P. Broustet à l'hôpital du Tondu, le 11 mars 1954, vers 19 heures. Il est envoyé par le Docteur Bergaud qui, depuis quarante-huit heures, le soignait, en clinique, pour des crises syncopales réitérées.

En interrogeant le malade dès son arrivée, nous apprenons que le début approximatif de la maladie — plus exactement le moment où les signes cliniques ont fait leur apparition — se situe aux environs du 15 février, c'est-à-dire un mois plus tôt.

Le malade en connaît même la date exacte, puisqu'il nous raconte que c'est un dimanche soir (le 14 février), au moment de se coucher, qu'inopinément il a été pris d'une sorte d'étourdissement avec pâleur et voile devant les yeux. Brusquement ses jambes se sont dérobées sous lui; il est tombé et a perdu connaissance pendant une dizaine de secondes. Le lendemain, une douzaine d'accidents semblables se sont succédé pendant la journée et, au cours de certaines crises, il a vomi. Les quatre jours suivants, rien ne se produit. Le médecin, consulté, constate un pouls qui bat très lentement à 20, 25, 30 par minute et conseille le repos strict au lit. Pendant quinze jours le malade garde la chambre. Il est en excellent état général et ne ressent plus aucun malaise. Au début du mois de mars il se lève, fait quelques courtes promenades, mais, au cours de l'une d'elles, il est brusquement pris de malaise et, ayant très froid, il n'a que le temps de rentrer chez lui et de s'aliter. De 18 heures à 21 heures, plusieurs crises syncopales « en

éclair » se succèdent avec quelques mouvements involontaires, désordonnés, principalement au niveau des mâchoires, et, après une accalmie de quelques heures, de nouvelles crises subintrantes réapparaissent à partir de 3 heures du matin. Le médecin, de nouveau appelé, et pensant à l'éventualité d'un syndrome de Stokes-Adams par dissociation auriculo-ventriculaire, conseille au malade l'hospitalisation.

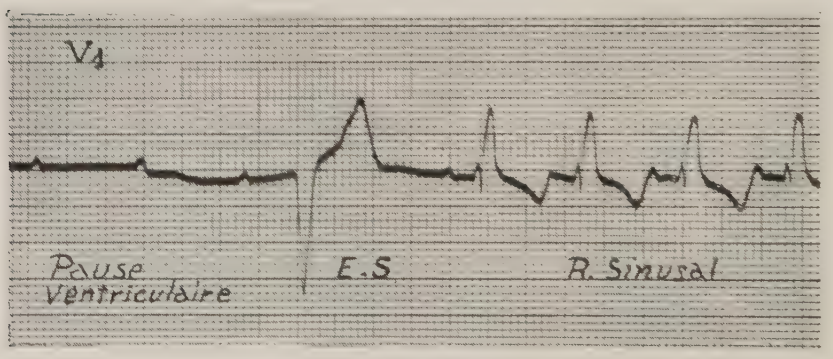
Au point de vue antécédents, le malade signale une angine avec abcès rétro-pharyngé en 1950 et l'année suivante une bronchite avec expectoration très abondante. Très sportif — il jouait au rugby — le malade avait mis sur le compte d'un surentraînement les premières crises présentées.

Dès son entrée dans le Service, on prend un électrocardiogramme qui met en évidence une dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique. On y note, en effet :

1° Des phases sinusales avec conduction auriculo-ventriculaire normale, de durée plus ou moins longue, souvent précédée d'une ou plusieurs extra-systoles ventriculaires. Le rythme auriculaire et ventriculaire est irrégulier, variant entre 68 et 100 par minute. Les espaces PP et RR mesurant entre 0″ 60 et 0″ 88.

On remarque en outre des espaces PR à peu près constants, mesurant 0″ 16, une onde P pointue d'allure pulmonaire et un bloc de branches droit.

2° Des pauses ventriculaires brusques de durée variable (4 secondes en D_2, 7 secondes en V_2, 10 secondes en V_3 par exemple).



Les espaces PP sont irréguliers et varient entre 0″ 60 et 0″ 80, la fréquence auriculaire étant plus grande en début de chaque pause.

Le malade ne présente pas de syncope dans la soirée, et aucune thérapeutique n'est instituée.

Le 12 mars, le malade ne présente toujours pas de température. L'examen cardio-vasculaire montre un rythme cardiaque irrégulier avec des pauses, un premier bruit claqué, mais il n'existe ni souffle, ni bruit renforcé, ni systole en écho. Les pulsations, irrégulières, sont de l'ordre de 100 au moment de l'examen. La tension artérielle est à 14/7. Le reste de l'examen ne montre rien, si ce n'est un foie un peu gros et des douleurs intercostales vives dans les 4e et 5e espaces.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

1. Numération-formule :

   4.480.000 globules rouges;

   12.000 globules blancs avec 80 % de polynucléaires neutrophiles.

2. Urée : 0,48.

3. Lipides : 4.70. — Cholestérol : 1,50.

4. Protides : 75 ‰, avec un rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 1{,}67$.

5. Glycémie : 0,88.

6. Réserve alcaline : 49, 70 volumes.

7. Examen cytologique et chimique des urines : normal.

8. Constante d'Ambard : 0,13.

   P.S.P. : 41 %.

9. Vitesse de sédimentation : 11 à la première heure.

10. Tests hépatiques :

    Kunkel, 30;

    Thymol, 8;

    Gros, 2,10 cm³.

11. Vernes-résorcine : 26.

12. Bordet-Wasserman négatif.

13. Fond d'œil : légère dilatation des veines à gauche.

14. Radiographie : la silhouette cardiaque paraît augmentée de volume dans toutes ses dimensions, mais principalement au niveau des cavités ventriculaires droite et gauche. — Les poumons sont normaux.

Le malade ne présente aucune crise dans la journée, et un nouvel électrocardiogramme pratiqué dans le courant de l'après-midi montre toujours une dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique avec :

1° des phases sinusales irrégulières — on ne note pas d'extrasystoles les précédant —; la conduction auriculo-ventriculaire est normale et le rythme cardiaque varie entre 75 et 120 par minute en D_1 comme en D_2, les espaces PP et RR mesurant entre 0″ 5 et 0″ 8; l'espace PR ne dépasse pas 0″ 15. — L'onde P est pointue, et en D_3 le bloc de branches droit persiste;

2° des pauses ventriculaires brusques (de durée variant entre 5 et 9 secondes en D_1, 9 et 10 secondes en D_2); le rythme auriculaire est légèrement accéléré, surtout au début des pauses : on compte 100 à 120 ondes P par minute, l'espace PP mesurant entre 0″ 5 et 0″ 6.

Le 13 mars, le malade présente dans la matinée des petites crises « vertigineuses », sans qu'il y ait à proprement parler de vertige, de perte d'équilibre. Ces accidents se traduisent uniquement par une sorte d'étourdissement avec pâleur de la face et quelques mouvements désordonnés du maxillaire inférieur, sans aucune perte de connaissance véritable.

Un électrocardiogramme pratiqué à ce moment-là ne montre pas de pauses, mais on obtient un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire complète. Le rythme auriculaire varie entre 85 et 120 par

minute, avec des espaces PP irréguliers variant entre 0″ 5 et 0″ 7. Quant au rythme ventriculaire, il est très ralenti — on ne compte que 21 à 27 complexes QRS par minute — et tout aussi irrégulier, les espaces RR mesurant 2″ 1 à 2″ 8.

Il faut signaler également quelques extra-systoles ventriculaires et de temps en temps deux ou trois complexes auriculo-ventriculaires normaux successifs. On donne au malade de l'éphédrine *per os* : 16 cg, en même temps qu'une quantité équivalente de phényléthymalonylurée. Les crises diminuent de fréquence, et dans la soirée un nouvel électrocardiogramme montre tout d'abord un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique :

— des phases sinusales irrégulières dont le taux varie de 75 à 120 par minutes (PP et RR mesurant 0″ 5 à 0″ 8) s'intriquant avec des pauses tout aussi irrégulières et dont la durée va de 5 à 21 secondes; le rythme auriculaire est à ce moment-là accéléré.

Par la suite, un rythme sinusal s'installe avec conduction auriculo-ventriculaire normale. Les espaces RR mesurent de 0″ 5 à 0″ 8, ce qui correspond à un taux ventriculaire de 75 à 100 par minute. Il faut signaler que l'espace PR oscille entre 0″ 15 et 0″ 18 et que le bloc de branches est toujours apparent en V_1.

Le 14 mars, le même état persiste. De petites crises « vertigineuses » sont notées tout au long de la journée et de la nuit sans aucune régularité. On continue la même thérapeutique : gardénal (0,10) et éphédrine, mais par voie sous-cutanée cette fois, et en augmentant la dose de 8 cg (0,24).

Le lendemain dans la matinée on prend un tracé électrocardiographique qui montre un rythme sinusal à peu près régulier. Les complexes PQRS sont espacés de 6/10 de seconde environ et le cœur bat aux alentours de 100 par minute. L'espace PR est toujours normal. Les ondes P sont pointues et en D_3 on retrouve le bloc de branches.

La thérapeutique est identique à celle de la veille, mais il faut noter qu'au moment de faire une injection sous-cutanée d'éphédrine, le malade a présenté une véritable syncope — la première depuis son hospitalisation —, syncope durant quelques secondes

avec mouvements cloniques involontaires des membres et surtout du maxillaire inférieur — la terminaison de cette perte de connaissance étant aussi brutale et soudaine que le début.

Mise à part cette véritable syncope, le malade a continué à présenter de petites crises « vertigineuses » d'une manière toujours aussi irrégulière. Dans la soirée, on prend un nouveau tracé : la conduction auriculo-ventriculaire est normale; le rythme est sinusal, mais plus rapide que le matin (aux environs de 110 à 120 par minute, ce qui correspond à des espaces RR variant entre 0″ 5 et 0″ 6), et certains complexes ventriculaires s'inscrivent mal sur le tracé; on note également un microvoltage avec épaississement de QRS et bloc de branches droit.

Le 16 mars, devant la répétition des crises « vertigineuses » de plus en plus nombreuses, on ajoute au traitement par l'éphédrine (0,24) de l'atropine en injection intraveineuse : 1/4 mg à la demande, trois à quatre fois dans la journée. Plusieurs tracés électro-cardiographiques sont pris.

A 15 h. 30, on a un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique :

1° périodes de rythme sinusal très rapides aux environs de 120 à 130 par minute (les espaces RR mesurent de 0″ 45 à 0″ 60); ces bouffées de rythme sinusal sont très courtes, elles ne durent que de 5 à 10 secondes; on note une légère accélération au début, d'autre part l'espace PR reste inférieur à 0″ 15;

2° pauses ventriculaires durant de 6 à 47 secondes (le plus fréquemment elles sont comprises entre 10 et 20 secondes); les espaces PP sont à peu près régulièrement équidistants de 0″ 5, ce qui fait un rythme auriculaire rapide de 150 par minute. On note également quelques extra-systoles ventriculaires.

Trois quarts d'heure plus tard, un nouveau tracé montre alors un bloc total avec un rythme auriculaire à 150 (les espaces PP valent 0″ 50) et un rythme ventriculaire oscillant entre 33 et 35 battements par minute (RR étant peu différent, de 1″ 7 à 1″ 8).

A 16 heures, on reprend un nouveau tracé qui montre une dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique avec des périodes de rythme sinusal aux alentours de 100 et des pauses plus fréquentes qu'à 15 h. 30 et durant environ 15 secondes.

A 16 heures, on reprend un nouveau tracé qui montre une dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique avec des périodes de rythme sinusal aux alentours de 100 et des pauses plus fréquentes qu'à 15 h. 30 et durant environ 15 secondes.

A 18 heures, nouveau tracé de dissociation complète et totale avec un rythme auriculaire à 140-150 par minute (les espaces PP varient entre 0″ 40 et 0″ 44) et un rythme ventriculaire plus irrégulier que le précédent, puisque les espaces RR sont équidistants de 1″ 6 à 1″ 9, ce qui correspond à 31 et 37 pulsations par minute.

Ce même tracé au niveau des précordiales montre une dissociation paroxystique avec des bouffées de rythme sinusal de plus en plus courtes (1 à 2 secondes) et dont le rythme est évalué à 100-140 battements par minute. Les pauses ventriculaires sont plus longues, plus fréquentes et coupées de fréquentes extra-systoles.

Enfin, à 23 heures, c'est de nouveau un bloc total et complet : le rythme auriculaire est à 130 (PP étant égal à 0″ 44) et le rythme ventriculaire à 37 (RR mesure environ 1″ 6).

Il faut signaler que dans la matinée le malade a présenté un clocher fébrile à 39°2, avec mauvais état général, sur lequel aucune étiquette n'a pu être posée.

Dans la nuit du 16 au 17 mars, le malade présente plusieurs syncopes vraies avec perte de connaissance brutale, pâleur du visage, polypnée et troubles nerveux à type de mouvements involontaires cloniques très désordonnés des membres et de la mâchoire. Ces syncopes durent peu de temps, mais se répètent assez souvent.

Le tracé électrocardiographique qui a été pris à ce moment-là met bien en évidence le fait que la dissociation auriculo-ventriculaire est réversible et qu'il n'existe pas de dissociation permanente. Le régime sinusal y alterne, avec le régime de dissociation : c'est un tracé composite allorythmique. En effet, les phases de

régime sinusal comportent chacune environ 5 à 6 couples successifs PR — une seule fois il y en a 9 (le rythme en est de 120 par minute) et les phases de dissociation comportent chacune une dizaine d'atriogrammes P et trois ou quatre ventriculogrammes QRS indépendants (le rythme ventriculaire étant environ de 37 par minute).

On refait 1/4 de mg d'atropine sans grand résultat.

Dans la matinée du 17 mars, nouvelle injection intraveineuse d'atropine. On donne de nouveau de l'éphédrine (0,08) par voie orale et on ajoute à cette thérapeutique des anticoagulants : 2 comprimés de Dicoumarol. Malgré une chute de la température, le malade reste très fatigué et présente toujours de nombreuses pauses, et dans leur intervalle on met en évidence sur les tracés un rythme sinusal rapide aux environs de 120 par minute avec en D_3, V_1 et V_2 des images de bloc de branches. L'espace PR reste toujours intérieur à 0″ 15.

Dans la soirée, vers 18 heures, entre deux pauses, le rythme est toujours sinusal et aussi rapide (le malade venait de recevoir une nouvelle injection d'atropine).

Le lendemain, tout en continuant la même thérapeutique : éphédrine (0,10), gardénal et atropine (« à la demande »), on ajoute dans un but étiologique, quoique aucun antécédent de rhumatisme articulaire n'ait pu être mis en évidence, du salicylate de soude (2 g). Ce jour-là le malade est bien moins fatigué; la température, après un petit ressaut, est tombée à 37° et les pauses ont diminué de fréquence.

Les tracés extériorisent un rythme sinusal assez rapide, aux environs de 100 battements par minute.

L'auscultation cardiaque révèle un petit souffle systolique latéro sternal gauche.

Mais l'accalmie est de courte durée, car dans la nuit le malade — quoique sous anticoagulants — fait une petite embolie pulmonaire avec poussée fébrile et chute de la diurèse; on le met à la terramycine (1,50 g).

Les deux jours suivants, 19 et 20 mars, malgré quelques rares pauses sporadiques, les tracés montrent un rythme sinusal qui se

ralentit peu à peu (100, 90, puis 87 battements par minute), avec persistance du bloc de branches droit et un espace PR normal (0″ 16).

Le 21 mars, on a de nouveau un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique. Les bouffées de rythme sinusal sont courtes, environ 3 à 4 secondes; leur rythme oscille autour de 110, les espaces RR mesurant environ 0″ 55. Les pauses ventriculaires sont légèrement plus longues (5 à 10 secondes), avec des atriogrammes P équidistants de 0″ 7 en début de pause et de 0″ 5 à la fin, le rythme auriculaire s'accélérant de 85 à 120 battements par minute.

Un nouveau tracé, pris dix minutes après une injection d'atropine, ne montre aucun changement.

Dans la soirée, même type de dissociation, avec cependant des pauses plus courtes, mais aussi plus fréquentes.

Du 22 au 25 mars, l'état du malade reste stationnaire. Malgré la thérapeutique par l'éphédrine, que l'on donne à la fois par voie orale et sous-cutanée à des doses atteignant 20 à 25 cg par jour, le gardénal, l'atropine (jusqu'à 5 mg dans une journée), le salicylate, les anticoagulants et les antibiotiquqes, le malade présente toujours autant de crises « vertigineuses » et de syncopes avec mouvements involontaires cloniques. Il faut signaler également que depuis quelques jours le malade reçoit 300.000 U de flocilline quotidienne, cette thérapeutique étant instituée dans un but étiologique — tout comme le salicylate — malgré une absence de signes cliniques de spécificité et de signes biologiques (seul le test de Nelson n'a pas été demandé). Les nombreux tracés électrocardiographiques montrent presque constamment un état de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique.

1° Les phases de rythme sinusal sont à peu près semblables. Ce sont de courtes périodes durant environ 3 à 10 secondes; les espaces RR sont équidistants de 0″ 5 à 0″ 7, ce qui correspond à une fréquence de 85 à 120 battements par minute: une fois cependant la fréquence n'est que de 75;

2° Les pauses ventriculaires sont très fréquentes; leur durée est très variable : 5 à 10 secondes; une seule fois on a atteint 21 secondes; quant au rythme auriculaire, il reste presque inchangé par rapport au rythme des périodes sinusales : les espaces PP varient eux aussi entre 0″ 5 et 0″ 7; parfois, au milieu de ces pauses ventriculaires, on a un ou deux accidents QRS équidistants de 3″, quelquefois même de 3″ 5, donnant un tracé composite allorythmique.

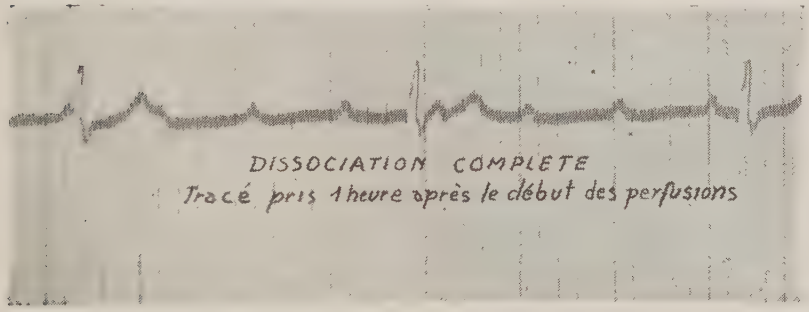
Enfin, il faut noter que très souvent, après une injection d'atropine, à la dissociation paroxystique succède un tracé de rythme sinusal pendant quelques minutes dont la fréquence varie entre 85 et 120 par minute.

On note également quelques extra-systoles ventriculaires et des images de bloc de branches droit.

Le 26 mars, dans la matinée, devant la recrudescence des crises syncopales, on administre au malade 1 mg d'atropine par voie intraveineuse. Pendant quinze minutes environ, le rythme redevient sinusal, mais rapidement le malade à nouveau « décroche ». Sur les tracés, qui s'inscrivent alors en permanence, apparaît un bloc partiel entrecoupé de très nombreuses extra-systoles ventriculaires et de pauses ventriculaires fréquentes. On installe alors une perfusion de sérum glucosé avec 2,5 mg d'atropine, mais aucune amélioration n'est constatée. Bien au contraire, les syncopes surviennent de plus en plus fréquemment. Devant cet insuccès, on arrête la perfusion et on injecte par voie intramusculaire 1 mg d'adrénaline; on note alors sur les graphiques l'apparition d'un rythme idio-ventriculaire, tandis que les pauses sont plus rares. Pendant quelques heures la situation reste calme. Le pace-maker ventriculaire, sous l'influence de l'adrénaline, assure la commande du rythme avec régularité et aucune pause ne survient. Mais, vers 15 heures, le malade brusquement perd connaissance pendant quelques secondes. Cette syncope est alors suivie de plusieurs autres intriquées les unes aux autres et constituant un véritable état de mal. Le malade, dont l'aspect général est alarmant, ne reprend qu'à peine conscience entre deux accès

et il est très agité. On injecte alors une ampoule de diparcol et, quelques instants plus tard, on installe une perfusion de 500 cm³ de sérum glucosé dans laquelle on a ajouté 0,5 mg d'adrénaline en solution à 1 ‰. Le résultat est alors rapide et spectaculaire : le malade se calme et reprend conscience; son visage se recolore et son pouls est de nouveau bien perceptible, quoique lent et irrégulier. Les tracés mettent en évidence la reprise des battements cardiaques, le centre autonome idio-ventriculaire ayant été de nouveau « relancé » par les premières gouttes d'adrénaline. On n'enregistre plus de pauses du ventricule. Le rythme des atriogrammes P s'établit aux alentours de 120 par minute (PP mesurant 0″ 50 environ). Celui des ventriculogrammes est plus irrégulier, variant entre 1″ 5 à 4″, ce qui correspond à des battements tantôt de 40 par minute, tantôt seulement de 15.

De 17 heures à 19 h. 30, les tracés sont inchangés : on constate seulement une légère accélération du rythme idio-ventriculaire aux environs de 45 par minute.



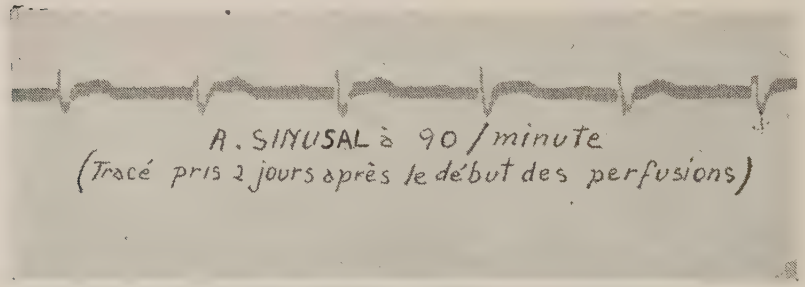
Dans la nuit du 26 au 27 mars, on fait passer au malade un deuxième flacon de sérum avec 1/2 mg d'adrénaline : le bloc reste complet, mais on ne note que deux petites syncopes vers 1 heure du matin.

Le 27 mars, à 8 h. 30 du matin, le malade est en rythme sinusal : les espaces RR mesurent environ 0″ 56, ce qui correspond à une fréquence de 110 battements par minute; en D_1 et D_2, on note un surdénivellement de l'espace ST avec des ondes T très

amples et un aspect rS en D_1, Rs en D_2, Qr en D_3; en VL et VF, un surdénivellement, alors que l'espace ST en VR est sous-dénivellé.

Le malade reçoit durant la journée trois flacons de sérum, avec au total 1,5 mg d'adrénaline. Il est en bon état général, son pouls bat aux environs de 100, mais, par moments, il se ralentit considérablement et les tracés objectivent alors un passage en dissociation complète; cependant on ne note pas d'arrêt ventriculaire ce jour-là.

Le 28 mars, le malade est toujours en rythme sinusal; le taux des battements est de 90 par minute, les espaces RR mesurant 0″ 66. Il n'a pas de crises durant la journée. On a fait passer cependant deux flacons de sérum avec 1 mg d'adrénaline.



Le lendemain, le rythme sinusal s'est encore un peu ralenti : le pouls est régulier à 80-85; le malade est en excellent état général, et l'on fait passer par l'intermédiaire de la perfusion 1 mg d'adrénaline. Malgré les fortes doses d'adrénaline, la tension artérielle n'augmente pas. Elle est ce jour-là à 13/6.

Après cette accalmie, qui a duré quatre journées entières, le malade, de nouveau, dans la nuit du 29 au 30 mars, présente plusieurs syncopes brusques successives. Il est en proie à des pertes de connaissance subintrantes plus ou moins longues, accompagnées très souvent de convulsions, et ne reprend qu'à peine conscience entre deux accès syncopaux. Aussi la perfusion de sérum adrénaliné (1 mg dans 500 cm^3 de sérum glucosé) installée depuis le début des accidents est-elle soudainement accélérée :

on fait passer 200 cm³ très rapidement (1 h. 30), et, sous l'effet de cette brusque inondation de l'organisme par l'hormone médullo-surrénale, l'état de mal disparaît peu à peu, le malade ressentant cependant une extrême fatigue. Quant au rythme cardiaque, il est redevenu sinusal et le restera jusqu'à 16 heures environ. A ce moment-là, un petit incident se produit; on est obligé de placer la perfusion de sérum adrénaliné — 1/2 mg dans 500 cm³ — à l'autre bras, et le malade présente quelques petites pertes de connaissance, tandis que les tracés objectivent un régime de dissociation complète. Dès que la perfusion se remet à passer normalement, les syncopes disparaissent, mais le rythme reste dissocié. A 16 h. 15, on a des images de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique avec des courtes bouffées de rythme sinusal aux environs de 100 battements par minute et des pauses ventriculaires dont la plus longue dure 12 secondes. Le rythme auriculaire ne subit aucun changement (PP mesurant à peu près 0″ 60).

A 17 heures, la perfusion étant terminée et le malade présentant à ce moment-là une nouvelle syncope, on fait une injection rapide intramusculaire de 1 mg d'adrénaline, mais le malade se plaint, dans les minutes qui suivent, de douleurs épigastriques et occipitales ainsi que de palpitations. Ces sensations subjectives ne durent guère cependant. La tension artérielle, prise à ce moment-là, montre une légère ascension (15-5). Quant aux tracés électriques, ils montrent un passage en rythme sinusal assez lent aux environs de 58 par minute (les espaces RR mesurant 1″ 04).

Après quelques minutes, le rythme, quoique sinusal, devient très irrégulier et plus rapide (jusqu'à 92 battements par minute); de nombreuses extra-systoles ventriculaires parsèment le tracé. Quant aux espaces PR, ils sont très allongés au début (oscillant entre 0″ 44 et 0″ 52), puis diminuent aux alentours de 20 à 28/100 de seconde par la suite.

Quelques instants plus tard, une nouvelle perfusion de 1/2 mg de sérum adrénaliné ayant été mise en place, le rythme devient plus stable. On compte environ 90 à 95 contractions auriculaires et ventriculaires par minute, les extra-systoles sont plus rares. Jusqu'à 20 heures le malade reste calme; son pouls est régulier

à 90; il ne présente aucune crise. Mais à ce moment-là un nouvel incident se produit : la perfusion passe à côté et on est obligé d'utiliser alors une veine du pied. Le rythme est de nouveau perturbé, mais le malade ayant successivement trois à quatre pertes de connaissance accompagnées de mouvements cloniques brusques, les tracés deviennent illisibles. Malgré un rythme anarchique, on distingue cependant des espaces PR allongés et variant entre 18 et 40/100 de seconde, en D_3 un tracé de dissociation complète puis partielle de type 2/1. On accélère alors la perfusion en faisant passer rapidement 300 cm³, et, à 20 h. 15, le rythme est de nouveau régulier à 83 battements par minute, tous les espaces RR étant régulièrement équidistants de 0″ 72. Quant aux espaces PR, ils mesurent tous 0″ 17. La tension artérielle prise à ce moment-là est à 21-5.

A 20 h. 30, le malade est calme; le rythme est régulier; la conduction auriculo-ventriculaire est normale, et l'on fait passer un troisième flacon avec 1/2 mg d'adrénaline.

A 21 heures, la tension a baissé à 15-5 et les tracés restent normaux. Ils le resteront jusqu'à 1 heure du matin seulement, car à ce moment-là de nouveaux incidents se produisent avec la perfusion et le malade perd connaissance plusieurs fois consécutivement. Le pouls du malade est tantôt bigéminé, tantôt trigéminé; on accélère alors la perfusion et l'on fait passer un nouveau flacon de 500 cm³ avec 1 mg d'adrénaline en deux heures. Les tracés montrent alors entre les crises un rythme sinusal assez irrégulier, avec RR variant entre 0″ 66 et 0″ 72, de nombreuses extra-systoles et un espace PR s'allongeant de manière irrégulière jusqu'à 36/100 de seconde.

A 3 heures du matin, les crises ont pratiquement disparu, mais on installe une nouvelle perfusion de 1 mg d'adrénaline quand même à titre préventif.

La tension artérielle a de nouveau grimpé à 20 pour la maxima et 5 pour la minima.

Le 31 mars, au début de la matinée et après une fin de nuit très calme, le malade présente une syncope très importante avec des troubles vaso-moteurs, lividité de la face suivie d'une cyanose

discrète, des troubles respiratoires à type de polypnée d'abord, puis de bradypnée, et enfin des troubles nerveux, mouvements involontaires et désordonnés des membres et de la mâchoire rendant le passage de la perfusion d'adrénaline (1/2 mg) très difficile.

Malgré cela, le malade reprend soudainement conscience, et, à 10 h. 45, les tracés montrent une conduction auriculo-ventriculaire qui se fait tout à fait normalement — avec des espaces RR mesurant presque tous 0″ 68, ce qui correspond à un rythme cardiaque de 90 contractions par minute. Les espaces PR sont normaux, mesurant entre 16 et 20/100 de seconde. Il faut signaler cependant que quelques complexes ventriculaires manquent à certains endroits (toutes les 10 à 15 contractions normales).

A 12 heures, on dénude la veine saphène interne au niveau de la cuisse gauche et on met en place un tube de polythène.

Dans le courant de l'après-midi, le malade présente de nombreuses syncopes « en éclair »; son pouls est irrégulier; il se plaint de douleurs épigastriques, et les tracés objectivent une dissociation auriculo-ventriculaire complète avec un rythme idio-ventriculaire très lent.

A 19 heures, on fait passer rapidement les trois quarts d'un flacon contenant 1 mg d'adrénaline, et, après quelques extrasystoles et quelques pauses ventriculaires, le rythme redevient sinusal, rythme que l'on entretient par un troisième flacon contenant, lui, 1 mg d'adrénaline.

La tension artérielle est redescendue à 15/5, alors que dans la matinée elle était toujours aux alentours de 20 pour la maxima, la minima restant pratiquement toujours inchangée.

Sous l'effet de cette thérapeutique adrénalinique employée à doses fort considérables, mais d'une manière lente et continue — sauf aux moments critiques —, le malade présente de moins en moins de crises, et, dans la nuit du 31 mars au 1er avril, on ne note qu'une seule syncope, d'ailleurs fort courte.

Dans la journée du 1er avril, malgré quelques crises sporadiques, le malade est « entretenu » en rythme sinusal à peu près régulier (son pouls oscille entre 88 et 94 par minute) par deux perfusions

de 500 cm³ de sérum glucosé contenant chacune 1 mg d'adrénaline. Sa tension artérielle est à 13/6.

Dans la nuit du 1er au 2, il ne présente qu'une seule syncope, et, le 2 avril, après une journée exempte de tout incident, quelques pertes de connaissance subintrantes surviennent vers 19 heures. On accélère alors la perfusion et tout rentre dans l'ordre. Le malade a reçu dans la journée 1 litre de sérum et 2 mg d'adrénaline.

Les 3, 4 et 5 avril, on continue la même thérapeutique : 1 litre de sérum et 2 mg d'adrénaline par jour. Aucune crise ne se produit et le rythme reste sinusal.

Le 6 avril, on passe à trois flacons de 500 cm³ de sérum glucosé et 3 mg d'adrénaline, et le lendemain on ajoute à ce même traitement des extraits thyroïdiens à la dose de 5 cg par jour. Ce jour-là, cependant, le malade présente encore quelques petites crises, et à l'auscultation on entend très bien les contractions auriculaires pendant les pauses, ainsi que le petit souffle systolique latéro-sternal gauche qui a de nouveau fait sa réapparition. Mais toutes ces petites crises sont facilement jugulées par une légère accélération de la perfusion adrénalique.

Le 8 avril, malgré les 3 mg d'adrénaline, le malade présente encore deux syncopes au cours de la journée.

Le 9 avril, même thérapeutique; le malade n'a plus de syncopes, mais quelques vertiges uniquement.

Le 10 et le 11 avril, on augmente la dose : 4 mg d'adrénaline. Le malade ressent encore quelques petits troubles; il est très asthénique, et, quand on le remue, surviennent quelques courtes pertes de connaissance. La tension artérielle est à 17-6. Les tracés électrocardiographiques montrent de nouveau un régime de dissociation auriculo-ventriculaire complète : le rythme idio-ventriculaire est aux environs de 44.

Le 12, on fait passer 5 litres de sérum glucosé et 5 mg d'adrénaline. Les tracés montrent au début des bouffées de rythme sinusal au taux de 107 à 115 contractions par minute, les espaces RR mesurant entre 0″ 52 et 0″ 56, qui alternent avec des images d'un bloc partiel de type 2/1. Les espaces PP varient entre 0″ 52

et 0″ 64, ce qui donne 94 à 115 atriogrammes P par minute. et les espaces RR sont équidistants de 1″ 64 environ, le rythme étant de 36 battements par minute. A 19 heures, après une accélération de la perfusion (250 cm³ en deux heures), on obtient sur les tracés une dissociation complète : en effet, les distances entre deux complexes ventriculaires valent à peu près 1″ 36, d'où rythme ventriculaire de 45 par minute et les espaces PP variant entre 0″ 48 et 0″ 52, ce qui correspond à un rythme auriculaire de 115 à 125 par minute. La tension artérielle est à 18/6.

Le 13 et le 14 avril, le malade ne présentant plus ni crises « vertigineuses » ni syncopes, on ne fait passer que 4 mg d'adrénaline dans 2 litres de sérum. Les tracés montrent un rythme sinusal dont la fréquence est de 90 par minute environ. Les espaces PR ne sont pas allongés; ils mesurent 0″ 16, et on a en D_3, V_1 et V_2 un aspect de bloc de branches droit.

Le 15 avril, on ajoute aux 4 mg d'adrénaline 12 cg d'éphédrine, que l'on donne sous forme de comprimés. Le rythme est toujours sinusal, mais la fréquence est plus grande, environ 110 battements par minute.

Le 16 et le 17, même thérapeutique combinée : adrénaline (4 mg) et éphédrine (0,12). Le rythme sinusal est toujours aussi accéléré, aux alentours de 110. Le malade reprend de l'appétit; il est bien moins asthénique et ne présente plus aucun trouble ni mineur ni majeur. La tension artérielle est redevenue normale . 14/6.

Le 18 avril, devant la persistance de la tachycardie, on ne donne plus que 3 mg d'adrénaline, toujours associée à l'éphédrine. Le 19. plus que 2 mg, et le lendemain 20 avril, après le passage de 500 cm³ de sérum contenant seulement 1 mg d'adrénaline, on arrêtera définitivement les perfusions. Le pouls, cependant, reste accéléré; le rythme sinusal est en effet aux environs de 130 le matin (les espaces RR égalent 0″ 46) et de 100 le soir (RR = 0″ 6). Mais le malade, qui n'a plus aucune crise depuis neuf jours, voit son état général s'améliorer rapidement et très favorablement. Sa tension est à 13/6.

A partir du 21 avril, le malade reçoit alors le traitement suivant :

extrait thyroïdien (0,15), dicoumarol (3 puis 4 comprimés), éphédrine (0,16) par voie orale, et flocilline (600.000 U). Jusqu'au milieu du mois de mai, la conduction auriculo-ventriculaire est normale, les tracés objectivant un rythme sinusal encore assez rapide, mais régulier. Le 3 mai, par exemple, le tracé électrocardiographique montre des complexes QRS équidistants de 0″ 64 avec un espace PR qui mesure 0″ 20 environ et un bloc de branches droit. Le pouls bat aux alentours de 90-95. Le malade a un bon faciès, l'état général est excellent, la température descend progressivement et, depuis l'arrêt des perfusions, il n'a eu aucun accident nerveux. Sa tension est à 15/6.

Le 7 mai, on commence à diminuer les doses d'éphédrine (0,14 d'abord, puis 0,12). Le rythme reste régulier, mais diminue aux environs de 80 par minute. Le 10 mai, on fait 3/4 de mg d'atropine en injection intraveineuse.

Le 11 mai, à 17 heures, la séquence auriculo-ventriculaire est toujours normale, mais le rythme en est très rapide : environ 115 à la minute; on ne note pas d'allongement de PR. Cependant, vers la fin des tracés on remarque que le rythme se ralentit et devient irrégulier. On augmente alors la dose d'éphédrine jusqu'à 24 cg, et, malgré cela, dans la soirée, brusquement le malade « décroche », il passe en dissociation complète et présente deux syncopes avec mouvements cloniques. Les tracés électrocardiographiques montrent un régime auriculaire très rapide à 150, avec des espaces PP mesurant 0″ 40, alors que les ventriculogrammes sont équidistants de 1″ 85 à 1″ 88 : le rythme idio-ventriculaire est à 31-32 contractions par minute. A la fin du tracé, il n'y a plus aucun atriogramme apparent.

Dans la nuit du 11 au 12, le malade reste en rythme idio-ventriculaire le plus souvent; de temps en temps cependant on observe quelques lambeaux de rythme sinusal — et par quatre fois le malade perd connaissance, tandis que ses membres et sa mâchoire sont agités de quelques secousses cloniques.

Le lendemain, 12 mai, on ajoute aux 24 cg d'éphédrine une ampoule de 1/4 de mg d'atropine intraveineuse et une 1/2 ampoule d'un mélange de Dolosal et Phénergan. Le malade ne présente

aucun accident ce jour-là, mais les tracés montrent de courtes salves de rythme normal à point de départ sinusal durant 3 à 5 contractions environ et mettant en évidence le bloc de branches droit. Pendant la phase sinusale, il y a un ralentissement auriculaire de 125 (0″ 48) à 111 (0″ 54). A côté de cela, on a un rythme idio-ventriculaire à 27 environ (foyer ectopique septal droit) : les espaces RR mesurent 2″ 20, et le rythme auriculaire de base est très variable, passant de 88 (0″ 68) sitôt une salve sinusale à 120 (0″ 50) juste avant la suivante. Tout se passe comme si le faisecau de His ne pouvait conduire que des influx rapprochés.

Le 13 mai, le malade se plaint d'un syndrome solaire, et, bien que la radio gastrique n'ait pas montré d'images lésionnelles, on met le malade au sous-nitrate de bismuth et au bromure d'atropine intraveineux matin et soir.

On continue toujours l'éphédrine (0,24) et le mélange Phénergau-Dolosal. Les tracés montrent ce jour-là un rythme sinusal à 80, régulier.

Le lendemain, le rythme s'accélère encore aux environs de 104, mais les phases sinusales sont entrecoupées de courtes périodes de rythme idio-ventriculaire lent et irrégulier. Pendant les salves sinusales, le rythme va en se ralentissant de 0″ 52 (115) à 0″ 60 (100). L'espace PR mesure environ 0″ 16. Durant les plus longues périodes de dissociation complète, les espaces RR mesurent tantôt 2″ 36, tantôt 2″ 72, ce qui fait une fréquence de battements variant de 22 à 25 par minute. Quant au rythme de base des ondes P, il varie de 0″ 60 (100) sitôt la phase sinusale terminée à 0″ 40 (150) juste avant la suivante.

Il faut signaler d'ailleurs que la plupart de ces périodes de rythme idio-ventriculaire sont suivies de syncopes, elles-mêmes suivies aussi brusquement de reprises en rythme sinusal.

Le 15 mai, le malade est en rythme sinusal à 64; le lendemain, le pouls est descendu à 34, mais la conduction auriculo-ventriculaire reste normale, et le malade, en bon état général, ne présente ni crises « vertigineuses » ni syncopes. On continue alors la même thérapeutique. Les jours suivants, le pouls oscille toujours aux alentours de 30-40.

Le 21 mai un tracé électrocardiographique met en évidence une dissociation auriculo-ventriculaire complète, avec un rythme auriculaire à 125 (0″ 48) et un centre ventriculaire battant à 33-34, les espaces RR mesurant 1″ 76 à 1″ 80; l'espace PR est normal (0″ 20)

Les 22 et 23 mai, le rythme idio-ventriculaire persiste aux environs de 33 à 40, mais il n'y a pas de pauses — électriques ou cliniques.

Le 24 mai, on a un tracé de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique, avec tantôt des périodes de rythme sinusal variant entre 100 et 108 à la minute, ce qui correspond à des espaces RR égaux à 0″ 56 ou 0″ 60, tantôt une conduction auriculo-ventriculaire interrompue totalement — les espaces PP vont en diminuant : 0″ 62 à 0″ 54; le rythme auriculaire s'accélère en effet jusqu'avant la reprise sinusale, passant de 96 à 111 — tandis que le pacemaker ventriculaire bat régulièrement à 25 (les espaces RR mesurant 2″ 4). Le bloc de branches droit apparaît au cours des salves sinusales.

Les deux jours suivants, le rythme idio-ventriculaire persiste — sans aucun accident — aux alentours de 36-40.

Par la suite, l'état de dissociation complète et permanente persiste malgré le traitement, mais on remarque tout d'abord que le malade ne présente plus aucune crise et ensuite que le rythme s'est légèrement accéléré. Le cœur bat en effet à 50-60 contractions par minute.

Dans les premiers jours de juin, après une nouvelle descente du rythme idio-ventriculaire à 30 et 40, on met en évidence un petit syndrome d'insuffisance cardiaque : une légère dyspnée, quelques œdèmes des malléoles accompagnent un foie qui a augmenté de volume et provoque à la palpation un reflux hépato-jugulaire, tandis qu'à l'auscultation un souffle holosystolique de très minime intensité fait son apparition à la pointe et se propage légèrement dans l'aisselle. Une chute de la diurèse accompagne le tout et sera facilement rétablie par quelques injections de diurétiques mercuriels après une préparation des urines par le chlorammonic. Le malade est mis par la même occasion au régime déchloruré.

Ce petit épisode asystolique disparaît assez rapidement; seul le souffle de pointe persiste quelques jours. Mais, par la suite, alors que toute idée de décompensation cardiaque ou d'atteinte rénale hydropigène est abandonnée, on s'aperçoit que le malade présente un faciès légèrement bouffi; son abdomen paraît également augmenté de volume. Mais cette légère obésité parcellaire paraît plus volumétrique que pondérale, le malade ayant conservé son poids initial, aux alentours de 70 kilos. On pense alors, devant cet aspect pléthorique, à une amorce de syndrome de Cushing. Nous en discuterons plus loin.

Quoi qu'il en soit, le malade reste en permanence en état de dissociation complète. C'est ainsi que le 10 juin, par exemple, le rythme idio-ventriculaire probablement septal droit est à 30 (RR = 2″); les atriogrammes P sont régulièrement équidistants de 0″ 48 (123); QT = 0″ 60 et QRS = 0″ 13.

Un mois plus tard environ, l'état est stationnaire : le pouls du malade est stable et régulier. Les tracés électrocardiographiques montrent un rythme auriculaire variant entre 100 et 108 avec des espaces PP valant tantôt 0″ 56, tantôt 0″ 60; le centre ventriculaire bat à 26-27 (RR étant à peu près équidistants de 2″ 20 à 2″ 28). Il y a toujours le bloc de branches.

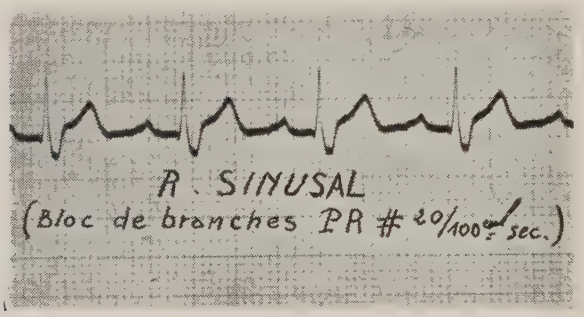
Le 9 juillet, la persistance de l'excellent état général du malade, l'absence de vertiges et de syncopes depuis plus d'un mois, la stabilité de sa dissociation, nous autorise à le laisser regagner ses foyers. Bien entendu, le malade se reposera et continuera un traitement de fond par l'éphédrine (environ 14 comprimés par jour).

Le 14 septembre, le malade vient en consultation. Depuis sa sortie de l'hôpital il n'a présenté que quatre syncopes nocturnes de très courte durée, dont il ne s'est même pas rendu compte et a accusé de temps en temps quelques tendances lipothymiques post-prandiales. Toujours sous éphédrine, le malade est en excellent état général. Mis à part la dissociation, l'examen somatique est entièrement négatif — la tension artérielle est à 16/4. Un électrocardiogramme de contrôle montre une dissociation complète avec un rythme ventriculaire oscillant entre 31 et 33 (RR = 1″ 8 à 1″ 9), tandis que les ondes auriculaires battent régulièrement

à 108 (les espaces PP mesurant 0″ 56). Les complexes sont de type tantôt bloc de branches droit et gauche, tantôt normaux.

Le 19 octobre, le malade revient à la consultation et, devant la persistance de son excellent état, on l'autorise à reprendre son travail.

Nous avons revu ce malade au mois de juillet dernier, c'est-à-dire plus d'un an après sa sortie de l'hôpital. Il avait repris son travail depuis huit mois et ne présentait absolument aucun trouble cardiaque. Le tracé électrocardiographique montrait une conduction auriculo-ventriculaire redevenue normale. Il en fut de même le 29 octobre dernier, date à laquelle nous avons revu ce malade pour la dernière fois.



Si, maintenant, nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur l'évolution, par rapport à la thérapeutique, du syndrome de Stokes-Adams présenté par ce malade lors de son hospitalisation, nous pouvons facilement schématiser plusieurs périodes, étant bien entendu que les conclusions que nous pourrions en tirer ne seraient valables que dans ce cas bien particulier.

Quoi qu'il en soit, nous distinguerons tout d'abord une première phase s'étendant sur une quinzaine de jours (du 11 au 26 mars), au cours de laquelle le malade a présenté cliniquement de très nombreuses crises vertigineuses et des syncopes véritables, plus rarement cependant. Electriquement, les tracés ont mis en évidence le plus souvent des

images de dissociation auriculo-ventriculaire paroxystique, alternant tantôt avec une dissociation complète, tantôt avec un rythme sinusal normal. Des pauses cardiaques se sont manifestées avec une très grande fréquence par arrêt du fonctionnement du centre autonome ventriculaire, et il n'a pas semblé que l'administration d'éphédrine et d'atropine ait eu une action vraiment efficace, du moins à longue échéance.

La deuxième période, allant du 26 mars au 20 avril, fut la plus intéressante au point de vue thérapeutique. En effet, cliniquement, le malade présentait un état de mal syncopal d'une gravité redoutable, auquel correspondait électriquement une dissociation paroxystique avec des arrêts ventriculaires se renouvelant avec une fréquence extrême et à intervalles très rapprochés. L'atropine, essayée en premier lieu, a bien rétabli pendant de courts instants une conduction auriculo-ventriculaire normale dans le faisceau de His, mais son effet fut aussi transitoire et fugace que celui de l'adrénaline administrée ensuite par voie intramusculaire. La perfusion d'adrénaline installée alors aussitôt après a complètement changé la situation. En effet, on a eu l'impression que l'administration régulière de la drogue sympathicomimétique par voie veineuse permettait, grâce à une imprégnation soutenue du myocarde, une « relance » du centre autonome ventriculaire. Certes, quelques pauses se sont encore manifestées par la suite, mais à chaque fois l'accélération de la perfusion a permis une reprise des contractions ventriculaires. Bien plus, la conduction auriculo-ventriculaire est redevenue normale et les tracés ont enregistré pendant de très longues périodes un rythme sinusal normal. Cette amélioration s'est manifestée d'une manière tangible pendant toute la durée des perfusions, le centre idio-ventriculaire entretenant des systoles lentes, mais régulières et efficaces.

Par la suite, lors de la troisième période s'étendant du 20 avril, date à laquelle furent arrêtées les perfusions, jus-

qu'à la sortie du malade, c'est-à-dire trois mois plus tard, l'amélioration ne fit que se confirmer. Cliniquement, son état général fut transformé, et seules de petites crises vertigineuses vinrent émailler l'évolution particulièrement favorable de son syndrome, les tracés électrocardiographiques enregistrant tantôt une dissociation complète, tantôt une séquence auriculo-ventriculaire normale. Depuis à peu près un an et demi que le malade a quitté l'hôpital, son état général est parfait; aucun accident nerveux n'est survenu, et les tracés électrocardiographiques actuels sont à peu près normaux, mis à part la persistance du bloc de branches droit et un certain allongement de PR.

Nous retiendrons donc de cette observation l'effet spectaculaire produit par les injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline dans ce cas particulier de syndrome de Stokes-Adams par dissociation auriculo-ventriculaire à forme paroxystique, tout en sachant que le caractère capricieux de ce syndrome, que le fait qu'il disparaît souvent aussi brusquement et aussi spontanément qu'il est apparu, sont des particularités qui rendent très difficile l'appréciation d'un quelconque résultat thérapeutique. Il apparaît, en effet, toujours assez présomptueux en matière de thérapeutique d'attribuer l'amélioration obtenue au traitement employé. On peut toujours se demander en effet si l'on ne se trouve pas en présence d'une simple coïncidence. Ce qui permet de penser cependant qu'il n'en a pas été ainsi dans notre observation, c'est le fait que les incidents provoqués par le mauvais passage de la perfusion ont été chaque fois suivis d'une pause ventriculaire et même quelquefois de plusieurs successives.

Nous avons plusieurs fois, au cours de notre observation, employé l'expression de cas particulier en parlant du syndrome présenté par ce malade. Pourquoi « particulier » ? Tout d'abord parce qu'il s'agit d'un malade jeune (30 ans), et nous savons que le syndrome de Stokes-Adams se manifeste en général plus tardivement, aux alentours de la cin-

quantaine ou même davantage. Il y a cependant des exceptions. D'autre part, et c'est là le point le plus important, nous n'avons trouvé aucune étiologie. Il ne s'agit pas de dissociation congénitale, cela va de soi. Aucune image ancienne ou actuelle d'ischémie myocardique n'a pu être mise en évidence tout au long des tracés, si ce n'est un bloc de branches droit noté avec persistance depuis le début de la maladie. Quant aux autres étiologies, spécificité ou rhumatisme articulaire, maladies infectieuses ou lésion vagale, nous n'avons jamais pu en mettre en évidence le moindre signe. Enfin l'allure clinique grave et le caractère transitoire de cette dissociation « idiopathique » survenue chez un homme jeune nous permettent de la considérer comme un cas « particulier » de syndrome de Stokes-Adams.

Le deuxième point sur lequel nous voulons attirer l'attention est la parfaite tolérance qu'a présentée le malade à l'égard de l'adrénaline. Nous savons en effet — certains des travaux cités précédemment l'ont démontré, et nous pensons plus particulièrement à Lutembacher — que l'adrénaline injectée par voie veineuse à des doses assez élevées entraîne des irrégularités du rythme, des extra-systoles et même des pauses cardiaques. Au point de vue clinique également, l'auteur signale de la pâleur, des palpitations, du tremblement généralisé, des vertiges, une sensation d'angoisse et de refroidissement des extrémités. D'autres auteurs, tels que Bainbridge et Trevan en 1917, Erlanger et Gasser en 1919, Trendelenburg en 1924, Parkins en 1938, ont montré que l'hormone médullo-surrénale employée à fortes doses chez des animaux provoquait l'apparition d'un choc souvent irréversible. Vigran et Essex, par contre, en 1950, ont fait remarquer qu'une certaine tolérance pouvait s'observer chez les animaux — lés chiens en particulier — lorsqu'on employait des doses élevées d'adrénaline. C'est ainsi que ces auteurs, employant des doses supérieures à la dose minima léthale, qui est chez le chien de 0,1 mg par kilo, la durée de l'injec-

tion variant de 31 à 135 minutes, obtinrent chez 19 chiens les résultats suivants : 9 animaux ne présentèrent aucun signe évident de choc; 6, malgré un petit choc, survécurent, et 4 seulement présentèrent une phase de choc irréversible. Aux 15 chiens survivants on injecta de nouveau de l'adrénaline ultérieurement, et tous se montrèrent beaucoup plus résistants qu'à la première injection. Les auteurs ont ainsi montré que les chiens, dans leurs expériences, faisaient montre d'une tolérance exceptionnelle, puisqu'ils arrivaient à supporter jusqu'à trois fois la dose léthale d'adrénaline. Le mécanisme de cette tolérance, cependant, demeure une énigme.

Or, notre malade, lui aussi, a reçu des doses extrêmement élevées d'adrénaline : c'est ainsi que du 26 mars au 20 avril, c'est-à-dire en vingt-six jours, il a reçu exactement 72 mg de la drogue sympathicomimétique, ce qui fait une moyenne quotidienne de plus de 2,75 mg. La tolérance électrique a été parfaite : on a bien signalé de temps en temps quelques extra-systoles et des complexes ventriculaires légèrement modifiés, mais il n'y a pas eu de phénomènes d'inhibition, bien au contraire. Cliniquement le résultat a été tout aussi brillant; à une seule occasion le malade s'étant plaint de palpitations, de douleurs occipitales et épigastriques.

Après avoir montré d'une part la merveilleuse efficacité, d'autre part la parfaite innocuité des perfusions d'adrénaline, il nous faut voir maintenant quelle a été l'action de cette drogue sur la tension artérielle. A l'entrée du malade, les chiffres fournis par l'appareil à mercure de Vaquez étaient de 14 pour la maxima et de 7 pour la minima : donc une tension strictement normale. Sous l'effet des premières perfusions d'adrénaline, on n'observa aucun changement, mais pendant deux jours cependant on assista à de brusques montées transitoires de la pression maxima à 20 et 21, la tension minima restant inchangée, aux alentours de 5. Par la suite, quelques légères fluctuations de la maxima entre 13 et 15 sont à noter. Actuellement on a des chiffres de 16/5, donc une discrète élévation par rapport à l'année dernière.

Enfin, dernier point sur lequel nous voulons attirer l'attention et que nous avons déjà signalé au cours de notre observation : l'aspect bouffi présenté par le malade vers la fin de son séjour, aspect qui nous a fait évoquer le début d'un syndrome de Cushing.

Notre malade a présenté en effet cliniquement, et cela pendant quelques jours seulement, une obésité typiquement androïde, c'est-à-dire facio-tronculaire : son visage est devenu lunaire, avec des yeux bouffis et des joues tombantes. Le cou et la nuque ainsi que la partie haute du thorax étaient épais et paraissaient infiltrés de graisse, tandis que les téguments prenaient une teinte congestive. Malheureusement, comme cet état n'a duré que quelques jours, aucun bilan biologique n'a été fait et aucun signe de laboratoire n'est venu confirmer l'impression clinique.

Or, les états d'hypercorticisme sont d'acquisition récente et se manifestent sous des aspects multiples. En effet, à côté de la forme classique de la maladie de Cushing réflétant une perturbation surrénale intéressant l'ensemble des stéroïdes, il existe toute une catégorie de formes dégradées que l'on peut discuter comme des formes mineures de la maladie de Cushing. C'est ainsi que l'obésité hypercortico-surrénale fait penser à une intervention cortico-surrénale dans sa genèse, mais il convient d'exiger tout un faisceau de preuves à la fois cliniques et biologiques avant d'admettre l'assimilation totale des états dits cushingoïdes et de para-Cushing.

Aussi la question que l'on s'était posée : l'adrénaline n'a-t-elle pas provoqué ce petit état d'hypercorticisme ? est-elle restée sans réponse. Malmejac, en 1950, reprenant les travaux de Dougherty et White, qui avaient montré en 1946 que l'hormone médullo-surrénale administrée chez le chien par voie intraveineuse à une dose de 0,1 mg par kilo entraînait une diminution des lymphocytes atteignant les deux tiers de leur valeur initiale, et cela pour une durée de quatre à six heures environ, lymphopénie identique à celle obtenue par administration d'A.C.T.H. ou d'extraits cortico-surré-

naux, Malméjac expliquait ce phénomène par le schéma suivant : l'adrénaline déclenchant au niveau de la glande hypophysaire une sécrétion d'hormone corticotrope, cette dernière réagit sur la cortico-surrénale et les 11 oxycorticostéroïdes sécrétés attaquent et détruisent les cellules lymphocytaires. L'adrénaline entraînerait donc une hyperactivité de la cortico-surrénale, la glande pituitaire étant un relais indispensable. D'ailleurs toute agression, que ce soit un choc peptonique ou un déficit en oxygène, provoque une réaction médullo-surrénale qu'objective la lymphopénie consécutive, et, si l'on procède à l'exérèse soit des glandes surrénales, soit de l'hypophyse, on n'observe plus rien. Quelques années auparavant déjà, Gershberg, Brobeck, Long, Fry et Thorn entre autres, avaient soutenu la même hypothèse, alors que pour Vogt, Speirs, Meyer, Pickford en particulier, l'adrénaline agissait directement sur la cortico-surrénale.

Des travaux tout à fait contradictoires ont paru en 1953, et Coutinho en particulier a démontré que l'adrénaline était incapable de stimuler l'hypophyse antérieure et la cortico-surrénale, même en employant des doses massives subléthales. Cet auteur a fait des expériences chez des rats et n'a pas réussi à mettre en évidence les stigmates histologiques et histochimiques d'hyperactivité sécrétoire des surrénales et de l'hypophyse. C'est ainsi que le taux des phospholipides de l'hypophyse antérieure resta inchangé (au lieu de l'augmentation normale); il ne constata pas d'hyperplasie et d'activité mitotique accrue des cellules de la zone fasciculée; le poids des surrénales resta inchangé et les lipides et le cholestérol de la cortico-surrénale ne varièrent pas (au lieu de la diminution habituelle). Tous ces résultats négatifs concordaient d'ailleurs avec les expériences réalisées chez l'homme.

Avant Coutinho, d'autres auteurs, tels De Gennes et Bricaire en France, Nelson, Thorn et Jeffries dans les pays anglo-saxons, et pour ne citer que les principaux, avaient déjà nié toute activité sécrétoire de l'hypophyse et des surré-

nales sous l'influence de l'adrénaline, certains, comme Thorn, revenant sur les théories qu'ils avaient émises antérieurement. Bacchus, cependant, en 1954, montra que l'adrénaline à hautes doses arrivait à modifier le taux des 17 hydroxycorticostéroïdes dans le plasma.

Notre intention, ici, n'est pas de prendre parti; nous avons seulement rapporté un fait d'observation et relevé dans la littérature quelques idées anciennes et modernes sur la question. Nous ne tirerons donc aucune conclusion.

Les principaux faits à retenir de cette observation sont donc les suivants :

1° effet spectaculaire des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline dans le syndrome de Stokes-Adams, « relançant » le centre autonome idio-ventriculaire d'une manière inespérée;

2° parfaite tolérance de la drogue sympathicomimétique malgré des doses massives atteignant 5 mg par jour;

3° légère action sur la tension artérielle;

4° ébauche de syndrome de Cushing.

OBSERVATION II

Dans cette deuxième observation, que nous devons à l'obligeance du Docteur Bergaud, il s'agit d'un malade, âgé de 28 ans, M. Guy Bo.... qui, dans la journée du 23 décembre 1954, présenta une série de crises syncopales subintrantes, deux jours après son admission à l'hôpital de Libourne pour un état infectieux hyperthermique d'origine indéterminée. Voici d'ailleurs l'histoire de la maladie.

M. Bo... (Guy), négociant de son état, homme de forte corpulence, n'a pratiquement jamais été malade. Depuis quelques mois, cependant, des douleurs postprandiales plus ou moins rythmées l'ont incité à consulter son docteur, qui lui a prescrit un régime, des pâtrages gastriques et du Robuden. Au début du mois de décembre — à la suite d'une piqûre intramusculaire d'extrait gastrique précisément — il constate une petite poussée thermique sans lendemain. Mais huit jours plus tard, vers le 13 décembre, la température s'élève de nouveau aux alentours de 38°-39° et des signes digestifs attirent l'attention : vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. Le médecin, ce jour-là, constate déjà un ralentissement du pouls (50-60) qui ne cadre pas avec l'élévation thermique. On pense alors à un état infectieux d'origine typhique, mais l'hémoculture se révèle négative. La tifomycine prescrite permet une légère chute de la température, mais le malade reste cependant « patraque ». Le 20 décembre, lors d'une visite de son médecin, il présente une syncope brève, et le lendemain, devant la persistance de l'état infectieux, on l'envoie à l'hôpital de Libourne pour examens complémentaires.

A son arrivée, la température est à 38°5. L'examen digestif met en évidence, outre la diarrhée, un cæcum gargouillant. L'examen cardio-vasculaire, plus instructif, montre tout d'abord des bruits

du cœur assourdis avec quelques extra-systoles, un pouls à 50 avec un dicrotisme marqué et une tension artérielle à 11/6. L'ortho-diagramme pratiqué met en évidence une silhouette cardiaque très nettement augmentée de volume. Des examens complémentaires sont demandés : le séro-diagnostic de Widal est négatif, ainsi d'ailleurs qu'une nouvelle hémoculture. Malgré cela, on penche en faveur d'un diagnostic de myocardite d'origine infectieuse, probablement typhique, et l'on prescrit, en plus de la tifomycine, des tonicardiaques. L'état du malade semble s'améliorer, lorsque, brusquement, le 23 décembre à midi, et sans aucun prodrome, il perd connaissance. Sa face, d'abord livide, se cyanose progressivement. A une polypnée initiale fait suite très rapidement une apnée par pause respiratoire et surtout des mouvements involontaires, désordonnés, démesurés même, et sans phase tonique préalable se développent durant cette syncope qui dure plusieurs secondes. Le pouls est alors imprenable, mais une injection immédiate de pressyl semble rétablir la situation. Le malade reprend conscience et le pouls repart, mais pour quelques instants seulement. En effet, de nouveau et tout aussi brutalement, une nouvelle syncope se produit accompagnée de convulsions. Cet état de mal syncopal donnant l'impression d'un état de mort apparente très alarmant dure tout l'après-midi, et à chaque instant l'on craint une issue fatale. Les divers médicaments employés (gardénal, chloral, camphre, spartéïne, ouabaïne, pressyl) ne semblent avoir qu'un effet tout transitoire. Entre les crises, le pouls varie entre 20 et 60 pulsations par minute. La tension artérielle varie elle aussi entre 9/6 et 11/7. A 19 heures, au cours d'une accalmie, le pouls étant à 24, on fait une injection intraveineuse d'atropine et de sulfate de magnésie. Mais pendant l'injection une nouvelle crise se déclenche, et seul le massage thoracique réussit à refaire démarrer le cœur, qui bat alors aux environs de 80. Par la suite, les crises vont se répéter avec la même fréquence. On constate, en effet, des pauses cardiaques durant 10, 12 et 15 secondes, pauses que seules la respiration artificielle et l'excitation du cœur à travers le diaphragme permettent d'enrayer. A 23 heures, le Docteur Bergaud, appelé d'urgence, pratique un électrocardio-

gramme, qui met en évidence une dissociation auriculo-ventriculaire complète de type 4/1 avec rythme idio-ventriculaire ectopique.

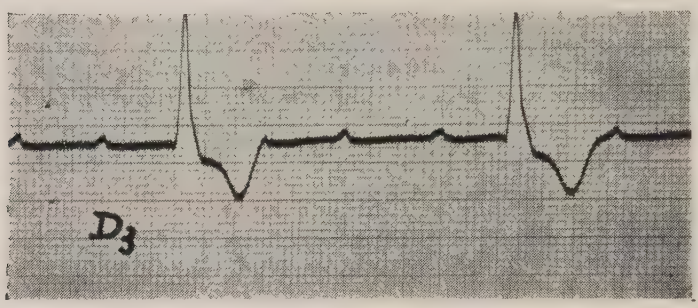


Fig. 1. — Dissociation auriculo-ventriculaire complète avec rythme idio-ventriculaire ectopique.

Devant cette forme grave de syndrome de Stokes-Adams, on prescrit tout d'abord de l'éphédrine à fortes doses (2 comprimés à 0,03 toutes les deux heures) et du belladénal. Puis on installe une perfusion de sérum glucosé (500 cm³) contenant 1 mg d'adrénaline. On règle le débit lentement : IX gouttes à la minute.

L'effet de cette thérapeutique « héroïque » est alors immédiat et spectaculaire : les pertes de connaissance sont bien moins fréquentes, l'agitation du malade est moins marquée, et, seules, de petites syncopes très courtes apparaissent au cours de la nuit. On note également que le pouls est à 80 entre les crises, la tension artérielle à 16/8. La température est toujours à 38° et le malade transpire énormément. Le lendemain, le malade présente encore quelques pertes de connaissance très brèves, mais sans mouvements convulsifs. Le pouls est à 60 et la tension est redescendue à 11/7. On continue les perfusions d'adrénaline (500 cm³ de sérum glucosé et 1 mg de la drogue sympathicomimétique), mais on arrête l'éphédrine. Les deux jours suivants, aucune nouvelle syncope n'est enregistrée; on continue cependant les perfusions adrénalinées (1 mg chaque jour) dans un but préventif, ainsi d'ailleurs que la tifomycine pour lutter contre l'état infectieux myocardique.

On constate alors que la séquence auriculo-ventriculaire est redevenue normale, à point de départ sinusal, et, devant la complète amélioration de l'état général du malade (la température est à 37°), on l'autorise le 27 décembre à quitter l'hôpital et à rentrer chez lui.

Le 18 janvier 1953, le malade vient à la consultation du Docteur Bergaud à Bordeaux. Depuis sa sortie de l'hôpital, il a observé un repos complet et ne se plaint de rien. L'examen clinique cardio-vasculaire est parfaitement normal : les bruits du cœur et le rythme cardiaque sont réguliers. La tension artérielle est normale également à 13/8. Seuls les tracés électrocardiographiques montrent que tout n'est pas terminé. On note, en effet, dans les précordiales une onde Q en V_1 et V_2, une surdénivellation du segment ST en V_1. V_2 et V_4 rappelant l'onde de Pardee de l'infarctus du myocarde et accompagnée d'une onde T diphasique dans les trois dérivations, comme il est de coutume en pareil cas.

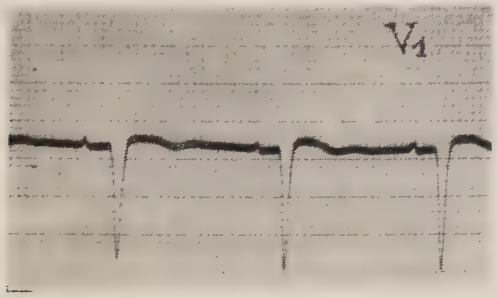


Fig. 2. — Rythme sinusal (onde QS et surdénivellement de ST).

Les graves troubles du début ont donc en partie disparu, mais il persiste, comme nous venons de le voir, une anomalie du segment ST et peut être même des signes de trou électrique de nécrose dans les précordiales droites, c'est-à-dire dans la zone de projection du septum et du ventricule droit, dont la nutrition est assurée par l'artère coronaire droite. A signaler que la radioscopie montre un cœur de dimensions redevenues normales.

Devant la persistance de ces troubles électrocardiographiques, la

meilleure attitude est l'expectative « armée », et l'on prescrit un repos *absolu*, thérapeutique majeure, avec, de plus, des adjuvants que sont la neutraphylline (3 dragées par jour), l'éphynal (3 comprimés par jour quinze jours par mois) et les extraits cardiaques organiques (Recosen).

Le 17 mars, soit deux mois plus tard, le malade revient à Bordeaux pour un nouvel examen. Son état est satisfaisant; il ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel. L'examen cardio-vasculaire est entièrement négatif. La tension artérielle est à 14-8 au Vaquez, le pouls est régulier à 80 et les bruits du cœur sont normaux. L'orthodiagramme montre la même image que précédemment. Les tracés électrocardiographiques en particulier sont tout à fait normaux : on ne note plus de modification du segment ST dans les précordiales, et l'onde QS n'est que l'onde QS banale en V_1. La repolarisation myocardique, redevenue normale, permet donc de conclure à la liquidation totale de l'atteinte myocardique infectieuse. Cependant, la convalescence du malade n'est pas encore terminée. On prescrit trois mois de repos relatif supplémentaires et, comme médicaments, de la crinocardine (1 ampoule par jour vingt jours par mois) et du glucophytol vitaminé C (2 ampoules par jour dix jours par mois).

Le malade consulte de nouveau le Docteur Bergaud le 21 mai 1955. Son état est excellent, mais il se plaint cependant d'une douleur thoracique à type de piqûre, survenant sans cause précise et irradiant, mais de manière assez atypique, vers l'omoplate, le bras et le poignet gauches. Cette douleur ne présente donc pas un caractère angineux, mais semble plutôt d'allure névrosique, d'autant que le malade présente actuellement un petit état de dépression anxieuse, conséquence presque normale de son état de maladie et de son inactivité actuelle. Son bilan cardio-vasculaire est, en tout cas, parfaitement normal : tension artérielle à 14/8, pouls régulier à 80, bruits du cœur normaux. Les tracés électrocardiographiques montrent également une séquence auriculo-ventriculaire tout à fait normale.

On conseille alors au malade de reprendre progressivement son

activité et on lui prescrit quelques tonisédatifs pour lutter contre cet état dépressif (Bellergal et glucophytol).

Il semble donc que l'épisode de myocardite infectieuse soit pratiquement terminé, et le malade peut être considéré comme définitivement guéri.

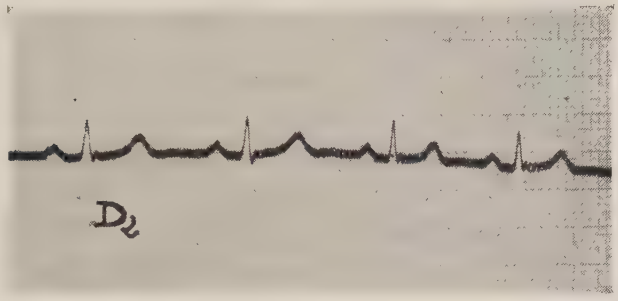


Fig. 3. — Rythme sinusal normal.

Cette deuxième observation, comme la précédente, met donc en évidence trois choses :

1° l'effet spectaculaire des perfusions adrénalinées sur les formes graves de syndrome de Stokes-Adams. Dans ce cas, quatre milligrammes ont suffi pour « relancer » d'urgence les ventricules et rétablir avec l'éphédrine un rythme sinusal normal;

2° la parfaite tolérance de l'adrénaline sur l'excitabilité myocardique;

3° la discrète et transitoire élévation de la pression sanguine.

CONCLUSIONS

I. — Pour terminer notre exposé, rappelons brièvement que les diverses recherches et études sur la méthode des injections intraveineuses lentes et continues de médicaments divers — adrénaline en particulier — ont abouti à des conclusions généralement concordantes. Il est reconnu, en effet, que l'adrénaline en perfusion est remarquable dans les cas jugés désespérés. L'application de cette méthode lors de collapsus, d'hémorragies, d'insuffisances surrénales aiguës par exemple, a donné des résultats positifs, prouvant sa bienfaisante action et son efficacité.

II. — Des multiples et continuelles recherches expérimentales entreprises depuis 1894 sur les propriétés diverses de la drogue sympathicomimétique, et en particulier sur son action cardiaque, il se dégage quelques notions fondamentales. Tous les auteurs sont d'accord, en effet, pour reconnaître à l'adrénaline une action inotrope, tonotrope et dromotrope positive. Par contre, l'action de l'adrénaline sur la fréquence cardiaque paraît sujette à de nombreuses variations. Quoi qu'il en soit, son effet chronotrope résulte, semble-t-il, d'un conflit entre l'action qui s'exerce sur l'organe effecteur et celle qui dépend des mécanismes de régulation extra-cardiaque : à une bradycardie initiale succède le plus souvent une accélération du rythme.

III. — Or, malgré cette première phase de ralentissement, les auteurs ont étudié l'action de l'adrénaline sur des cœurs bloqués expérimentalement. Les résultats ont été les suivants : accélération du rythme et reprise de l'activité ventriculaire dans presque tous les cas. Mais, en détaillant chacune des expériences, on constate que l'accélération ventriculaire a été de temps en temps interrompue, soit le plus souvent par des extra-systoles en salves, soit par des crises de tachycardie paroxystique, soit plus rarement par une fibrillation.

IV. — Cette extrême sensibilité du centre idio-ventriculaire à l'hormone médullo-surrénale, traduite par des effets chronotropes et inotropes indéniables, a autorisé alors des essais cliniques qui se sont révélés excellents pour la plupart. Aussi les auteurs conseillent-ils l'emploi de l'adrénaline par diverses voies dans tous les cas de formes graves du syndrome de Stokes-Adams, cette drogue maintenant une « rythmicité » ventriculaire suffisante pour prévenir les pauses cardiaques. (Il semble que ce soit la voie sous-cutanée qui ait donné le plus grand nombre de succès, et les auteurs recommandent d'utiliser l'adrénaline en injections répétées toutes les trois ou quatre heures lors d'attaques syncopales fréquentes.)

V. — Il ne nous a pas été possible de retrouver dans la littérature des cas de forme grave de syndrome de Stokes-Adams traité par les perfusions d'adrénaline. Aussi les deux observations que nous rapportons, et qui sont d'une gravité extrême, surtout la première, nous ont-elles apporté des éléments précieux. Nous appuyant sur les données fournies par l'évolution de la maladie, nous pensons pouvoir affirmer l'intérêt et l'utilité de l'intervention de l'adrénaline en vue de « relancer » une activité ventriculaire défaillante. L'hormone médullo-surrénale administrée par cette méthode démontre l'efficacité exceptionnelle de ses propriétés thérapeutiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

P. BROUSTET.

Vu : *Le Doyen*,

R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 28 novembre 1955.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahlquist (R. P.). — Study of adrenotropic receptors. *Amer. Journ. Physiol.*, 1948, 153, 586-600.
2. Allen (W. J) and Barcroft (H.). — On the action of adrenaline on the blood vessels in human skeletal muscle. *Journ. of Physiol.*, 1946, 106, 255-267.
3. Arrilaga. — L'adrénaline dans la dissociation auriculo-ventriculaire (cité dans *Arch. mal. cœur*, 1920, 13, 370).
4. Arsov (D.). — Adrénaline intraveineuse en microdoses en rhumatologie. *Bruxelles médical*, 1954, 36, 1731-1744.
5. Bacchus Habeeb. — Influence of épinephrine on the plasma content of 17 hydroxycorticosteroïds. *Amer. J. Physiol.*, 1954, 178, 437-440.
6. Bainbridge (F. A.) et Trevan (J. W.). — Cités dans *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 230-242.
7. Barcroft (H.) and Konzett (H.). — Action of noradrenaline and adrenaline on human heart rate. *Lancet*, 1949, 256, 147-148.
8. — On the actions of noradrenaline, adrenaline and isopropylnoradrenaline on the arterial blood pressure, heart rate and muscle blood flow in man. *Journ. of Physiol.*, 1949, 110, 194-204.
9. Barcroft (H.) and Starr (I.). — Comparison of the action of adrenaline and noradrenaline on the cardiac output in man. *Clinical Science*, 1951, 10, 295-304.
10. Baudouin (A.), Benard (H.), Hervy (J.), Lewin (J.), Sallet (J.) — Injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline chez l'homme. *C. R. Soc. biol.* 1935, 119, 474-476.
11. Benard (H.), Sallet (J.). — Injections intraveineuses lentes et continues en thérapeutique. *Paris médical*, 1940, 46, 521-533.

12. Binet (L.). — Action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire. *Presse méd.*, 1917, 19, 191-192.

13. Borter (W.). — Gefahren bei der Behandlung des Morgagni-Adams-Stokesschen symptomenkomplexes. *Praxis*, 1953, 42, 576-577.

14. Bourne (G.). — Heart block. *British Med. J.*, 1952, 1, 966-968.

15. Boyer (H. H.), Green (H. D.). — Effects of intracoronary and intravenous injections of various drugs on the coronary blood flow. *Amer. J. Physiol.*, 1939, 126, 440-441.

16. Brodie (T. G.), Cullis (W. C.). — The innervation of the coronary vessels. *J. of. Physiol.*, 1911, 43, 313-324.

17. Burn (J. H.) and Hutcheon (D.). — Action of noradrenaline *British J. of. Pharmacol.*, 1949, 4, 373-380.

18. Chauchard (P.). — Etude quantitative du mode d'action des agents modificateurs du rythme cardiaque. *Bull Ac. méd.*, 1938, 119, 583-586.

19. Cheynel (J.). — Etude du rythme idio-ventriculaire expérimental. Thèse Lyon, 1950.

20. Claes (E.). — Action de l'extrait surrénal et de l'adrénaline sur le cœur isolé du lapin. *Arch. Int. physiol.*, 1923, 22, 322-344.

21. Contamin (F.). — Notions de physiologie médullo-surrénale. *Sem. hôp. Paris*, 1948, 24, 2690-2694.

22. Coutinho (B.). — Effect of continuous injection of epinephrine on adrenal cortex and antérior hypophysis. *Proc. Soc. for Exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 137-140.

23. Cullis (W. C.), Tribe (E. M.). — Distribution of nerves in the heart. *J. of Physiol.*, 1913, 46, 141-150.

24. Danielopolu (D.) et Danulescu (V.). — Action de l'adrénaline dans le blocage complet du cœur. *C. R. Soc. biol.*, 1916, 79, 861-864.

25. — Action de l'adrénaline dans la dissociation auriculo-ventriculaire incomplète. *C. R. Soc. biol.*, 1916, 79, 105-107.

26. Danielopolu (D.) et Marcu (I.). — Amphomimétisme de l'adrénaline. *J. de physiol. et pathol. génér.*, 1936, 38, 681-693.

27. — Amphomimétisme de l'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1938, 128, 384-386.

28. — Principes de base du traitement d'urgence à l'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1939, 130, 1112-1115, et *Bull. Ac. méd.*, 1939, 122, 179-190.

29. — Sur la réanimation du cœur par injection d'adrénaline intracardiaque. *Presse Méd.*, 1940, 48, 44-47.

30. De La Chapelle (C. E.) and Rose (O. A.). — The management of acute cardiac emergencies. *Circul.*, 1951, 4, 764-774.

31. Di Palma (J. R.) and Mascatello (A. V.). — Analysis of the action of epinephrine on heart muscle of the cat. *J. of Pharmac. Exp. Ther.*, 1951, 101, 243-248.

32. Dougherty (T. F.) et Whrite (A.). — Cités dans *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 230-242.

33. Enikeeva (S. I.). — The mechanism of epinephrine bradycardia and shock in young animals. *Amer. J. Physiol.*, 1945, 143, 134-139.

34. Erlanger (J.) and Gasser (H. S.). — Circulatory failure due to adrenaline. *Amer. J. Physiol.*, 1919, 49, 345-376.

35. Fabre (R.) et Rougier (G.). — Précis de physiologie médicale, 1 vol. Maloine, édit., Paris, 1950.

36. Feil (H.). — The use of epinephrin in the Stokes-Adams syndrome. *J.A.M.A.*, 1923, 80, 26-28.

37. Folkow (B.), Frost (J.) and Uvnas (B.). — Action of acetylcholine, adrenaline and noradrenaline on coronary blood flow of dog. *Acta physiol. Scand.*, 1949, 17, 201-205.

38. Froment (G.) et Gonin (A.). — Aspect anormal du syndrome de Morgagni-Stokes-Adams. *Arch. mal. cœur*, 1950, 43, 121-128.

39. Garb (S.). — Effects of epinephrine, arterenol and isuprel on the electrical potentials of mammalian heart muscle. *Amer. J. Physiol.*, 1953, 172, 399-402.

40. Garb (S.). — Inotropic action of epinephrine, norepinephrine on heart muscle. *Proc. Soc. for Exp. Biol. Med.*, 1950, 73, 134-135.

41. Gershberg (H.), Long (C. N. H.), Fry (E. G.) et Brobeck (J. R.). — Cités dans *C. R. Soc. biol*, 1953, 147, 1366-1368.

42. Gilbert (R. P.). — Cardiac emergencies. *Med. Clinics of North Amer.*, 1954 janvier, 7, 28.

43. Gilchrist (A. R.). — The action of adrenaline in complete heart-block. *Quart. J. of Med.*, 1933, 2, 499-503.

44. — Ephedrine sulfate and barium chloride in the prevention of Stokes-Adams seizures. *British Med. J.*, 1934, 1, 610-613.

45. Goldenberg (M.). — Hemodynamic response of man to norepinephrine and epinephrine and its relation to problem of hypertension. *Amer. J. Med.*, 1948, 5, 792-806.

46. Gonin (A.). — Le syndrome de Morgagni-Stokes-Adams. Thèse Lyon, 1938.

47. Gordonoff (T.). — Nouvelles recherches dans le domaine des adrénalines. *Thérapie*, 1953, 8, 231-236.

48. Gradinesco (A.). — Différence d'action entre l'éphédrine et l'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1927, 96, 1027-1029.

49. Greiner (T. H.) and Garb (S.). — The influence of drugs on the irritability and automaticity of heart muscle *J. of Pharmac. Exp. Thérap.*, 1950, 98, 215-223.

50. Guyton (A. C.) and Gillespie (W. M.). — Constant infusion of epinephrine. *Amer. J. Physiol.*, 1951, 165, 319-327.

51. Hammouda (M.) and Kinosita (R.). — The coronary circulation on the isolated heart. *J. of Physiol.*, 1926, 61, 615-628.

52. Hausler (M.). — The coronary circulation. *J. of Physiol*, 1929, 68, 324-332.

53. Hazard. — Adrénaline. Précis de thérapeutique et pharmacologie, 1 vol. Masson, édit., Paris, 1950.

54. Herapath (C. E. K.). — Changes in ventricular rate associated with Stokes-Adams attacks in complete heart block. *Lancet*, 1926, 210, 653-656.

55. Hermann (H.), Jourdan (F.), Morin (G.) et Vial (J.). — Sur les effets de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1939, 130, 952-954.

56. Hermann (H.). — Physiologie de la circulation du sang, 2 vol. Camugli, édit., Lyon, 1945.

57. Heymans (C.), Bouckaert (J. J.) et Regniers (P.). — Le sinus carotidien, 1 vol. Doin, édit., Paris, 1933.

58. Hormann (J.). — Zur Therapie des Adams-Stokesschen syndroms. *Deutsche med. Wschr.*, 1952, 77, 1026-1029.

59. Hoskins (R. G.) and Lovelette. — The adrenals and the pulse rate. *J.A.M.A.*, 1914, 63, 316-318.

60. Houssay (B.-A.) et Hardy (P. J.). — Note sur l'action de l'adrénaline dans la dissociation auriculo-ventriculaire. *J. Physiol. et Path. générale*, 1917-1918, 17, 605-611

61. Hyman (H. T.). — The therapeutics of the intra-veinous drip. *J.A.M.A.*, 1933, 100, 305-310.

62. Jeffries (W.) et Bochner (A. K.). — Cités dans *Proc. Soc. for exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 137-140.

63. Jourdan (F.) et Froment (R.). — Action de l'adrénaline sur le rythme idio-ventriculaire du chien. *C. R. Soc. biol.*, 1938, 127, 619-621.

64. Jouve (A.-X.). — Agents pharmaco-dynamiques dans le diagnostic et le traitement des bradycardies. *Marseille méd.*, 1939, 76, 226-240.

65. Korns (H. M.) and Christie (C. D.). — Note on the use of epinephrin in heart block. *J.A.M.A.*, 1922, 79, 1606-1607.

66. Kuhlmann (D.) et Halsdorf (H.). — Remarques à propos d'un traitement d'un cas de maladie de Stokes-Adams à forme paroxystique. *Strasbourg médical*, 1950, 1, 159-162.

67. Krayer (O.), Mandoki and Mendez. — The action of epinephrine and of veratramine on the functional refractory period of the auriculo-ventricular transmission in the heart-lung preparation of the dog. *J. Pharmac. Exp. Therap.*, 1951, 103, 412-419.

68. Langley (J. N.). — Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal bodies. *J. of Physiol.*, 1901-1902, 27, 237-256.

69. Langlois (J.-P.). — Thèse Paris, 1897 (cité dans *Arch. int. pharmac. thérap.*, 1953, 95, 78-99).

70. Laubry (C.) et Doumer (E.). — Un cas de dissociation complète « habituelle » par trouble de l'excitabilité. *Arch. mal. cœur*, 1923, 16, 96-107.

71. Leetham (C.). — Action of certain drugs on isolated strips of ventricle. *J. of Physiol.*, 1913, 46, 151-158.

72. Lemaire (R.). — Contribution à l'étude des effets de l'adrénaline sur le cœur. *Arch. int. pharmac. thérap.*, 1953, 95, 78-99.

73. Lenègre (J.) et Chevalier (H.). — Action de l'éphédrine dans le syndrome de Stokes-Adams. *Sem. hôp. Paris*, 1944, 20, 335-339, et *Arch. mal. cœur*, 1945., 38, 1-6.

74. Leusen (I. R.) and Essex (H. E.). — Effects of epinephrine, norepinephrine and Khellin on circulation through isolated perfused hearts. *Am. J. Physiol.*, 1953, 172, 226-230.

75. Lian (C.) et Deparis (M.). — Deux syncopes avec fibrillation ventriculaire transitoire d'un pouls lent permanent. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1934, 20 avril, 569-575.

76. Linquette et Niquet. — Adrénaline intraveineuse chez l'homme. *Echo méd. Nord*, 1950, 21, 255-265.

77. Loeper (M.) et Varay (A.). — Application élargie des injections intraveineuses lentes. *Soc. méd. hôp. Paris*, 1939, 24 févr., 302-312.

78. Long (C. N. H.) and Fry (E. G.). — Effect of epinephrine on adrenal cholesterol and ascorbic acid. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1945, 59, 67-68.

79. Lutembacher (R.). — Action de l'adrénaline sur le cœur en état de dissociation. *Arch. mal. cœur*, 1920, 13, 345-353, et *Presse méd.*, 1921, 29, 145-146.

80. — Activité du centre autonome ventriculaire dans les troubles de conduction du faisceau de His. *Monde méd.*, 1938, 48, 638-642.

81. Machado (A.). — Un caso de syndrome de Stokes-Adams. *Brazil Med.*, 1926, 1, 297-298.

82. Malméjac (J.), Chardon (G.) et Gros (A.). — Sur la lymphopénie consécutive à l'injection d'adrénaline intraveineuse. *Bull. Ac. méd.*, 1946, 130, 492-493.

83. Malméjac (J.) et Gros (A.). — Analyse expérimentale dans le temps de la mise en jeu du système hypophyso-cortical par l'adrénaline. *C. R. Soc. biol.*, 1953, 147, 1366-1368.

84. Marsh (D. F.), Pelletier (M. H.) and Ross (C. A.). — Comparative pharmacology of N. alkylarterenols. *J. of. Pharmac. Exp.*, 1948, 92, 108-120.

85. Mathieu (X.). — Action de l'adrénaline sur le cœur. *J. de physiol., path. génér.*, 1904, 6, 435-442.

86. Meek (J.) and Eyster (J. A. E.). — The effect of adrenalin on the heart-rate. *Amer. J. Physiol.*, 1915, 38, 62-66.

87. Melville (K. I.). — Effects of epinephrine on coronary in flow and on heart contraction. *J. of Pharmac. Exp. Therap.*, 1950, 99, 286-303.

88. Moisset de Espanes (E.). — Effet de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'excitabilité du cœur. *C. R. Soc. biol.*, 1951, 145, 452-453.

89. Nathanson (M. H.). — Effects of drugs on cardiac standill induced by pressure on the carotid sinus. *Arch. Int. Med.*, 1933, 51, 387-402.

90. — Further observations on the effect of drugs on induced cardiac standill. *Arch. Int. Med.*, 1934, 54, 111-130.

91. — Pathology and Pharmacology of cardiac syncope and sudden death. *Arch. Int. Med.*, 1936, 58, 685-702.

92. — The action of paredrine on the heart. *Ann. Int. Med.*, 1939, 12, 1855-1869.

93. Nathanson (M. H.) and Miller (H.). — The action of norepinephrine and epinephrine on the ventricular rate of heart block. *Amer. Heart J.*, 1950, 40, 374-381.

94. — The action of epinephrine on the rythmic function of the heart. *Circul.*, 1952, 6, 238-244.

95. Nelson (D. H.) et Sandberg (A. A.). — Cités dans *Proc. Soc. for Exp. Therap.*, 1953, 84, 137-140.

96. Nickerson (M.). — Blockade of epinephrine induced cardioacceleration in the frog. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 163, 484-504.

97. Novack et Samaan. — Technique de perfusion de la tête isolée, uniquement reliée à son tronc par la moelle et les nerfs vagues. *C. R. Soc. biol.*, 1934, 115, 184-187.

98. Oliver (G.) and Schafer (E. A.). — The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules *J. of Physiol.*, 1895, 18, 230-236.

99. Parkins (W. M.), Swingle (W. W.), Taylor (A. R.). — Effect of adrenal cortical hormone upon the circulatory collapse of adrenalin shock. *Amer. J. Physiol.*, 1938, 123, 668-676.

100. Parkinson (J.). — The adrenalin treatment of Stokes-Adams attacks. *Lancet*, 1924, 207, 311-313.

101. Petzetakis (M.). — Recherches sur l'action vagotrope de l'adrénaline en intraveineuse. *Presse Méd.*, 1926, 34, 84-88.

102. Petzetakis (M.) et Vlachis (G.). — Action vagotrope de l'adrénaline en injection intraveineuse. *Arch. mal. cœur*, 1930, 23, 333-338.

103. Petzetakis (M.). — Action de l'adrénaline en injection intraveineuse sur le cœur de lapin. *C. R. Soc. biol.*, 1931, 106, 885-887.

104. — Etude électrocardiographique de l'action de l'adrénaline en injection intraveineuse sur le rythme cardiaque du lapin. *J. de physiol. et path. génér.*, 1931, 29, 428-441.

105. Phear (A. G.) and Parkinson (J.). — Adrenaline in the Stokes-Adams syndrome. *Lancet*, 1922, 202, 933-936.

106. Pickford (M.) and Vogt (M.). — Effect of adrenaline on secretion of cortical hormone in hypophysectomized dog. *J. of Physiol.*, 1951, 112, 133-141.

107. Plumier (L.). — Action de l'adrénaline sur la circulation cardio-pulmonaire. *J. de physiol. et pathol. génér.*, 1904, 6, 623-670.

108. Pruvenaud (M. D.) and Kantarjis. — [illegible] cardiac arrhythmias. *J.A.M.A.*, 1936, 134, 1046-1054.

109. Rivet (A.). — Méthode des injections intraveineuses lentes et continues. *Presse méd.*, 1941, 49, 306-310.

110. Rand (C. I.) and Sayen (E.). — Some effects of epinephrine on the heart of the common toad-frog. *Am. J. Physiol.*, 1923, 63, 366-382.

111. Rosenau (E.). — On the treatment of heart block with adrenergic substances. *Acta Med. Scand.*, 1939, 102, 324-333.

112. Rouvier (D.). — Etude critique sur les [illegible] ventriculaires. Thèse Paris, 1913.

113. — Action de l'adrénaline sur le cœur [illegible]. *C.R. Soc. biol.*, 1913, 75, 373-377.

114. Sallet (J.). — Injections veineuses intermittentes en pharmacologie et en thérapeutique. Thèse Paris 1936.

115. Sawyer et Levine (A.). — Treatment [illegible] dans la maladie de Stokes-Adams. *Arch. mal. coeur*, 1927, 20, 813.

116. Schaefer (M.). — Ueber die Beeinflussung des Herzkreislaufes durch Arzneimittel. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1923, 31, 236-281.

117. Sézary (A.) et Lemaire (J.). — [illegible] t. 8, « Mal. endocrines », 1 vol. Masson, édit., Paris 1946.

118. Shaffer (A. A.), Hamlin (E. P.) and Rand (C. I.). — Effects of *l*-epinephrine and *l*-norepinephrine on cardiac excitability. *Amer. J. Physiol.*, 1933, 173, 1-7.

119. Sterne (L.). — Formes paroxystiques de la maladie de Stokes-Adams. Thèse Paris, 1945.

120. Stern (R. S.) et Marks (E. E.). — [illegible] dans [illegible]. *C.R. Soc. biol.*, 1933, 147, 1366-1368.

121. Strasmann (R.). — Pharmakologische Beeinflussung des [illegible] einem Fall von Herzstill. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1920, 23, 269-271.

122. Sutherland (G. A.). — Adrenaline in severe rheumatic heart block. *Arch. of Dis. Childhood*, 1926, 1, 21-25.

123. Tardieu (G.) et Pocidalo (J. J.). — Singulières différences d'action entre les injections intraveineuses continues et discontinues de médicaments. *Presse méd.*, 1950, 58, 225.

124. Thorn (G. W.) et Jenkins (D.). — Cités dans *Proc. Soc. for Exp. Therap.*, 1953, 84, 137-140.

125. Tiffeneau (M.). — Abrégé de Pharmacologie, 1 vol Vigot, édit., Paris, 1941.

126. Trendelenburg (P.). — Cités dans *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 230-242.

127. Trocme (P.). — Etude des accidents syncopaux au cours des arythmies. Thèse Paris, 1927.

128. Van Egmond (A. A. J.). — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1913 (cité dans *Lancet*, 1922, 203, 933).

129. Vigran (I. M.) and Essex (H. E.). — Studies on physiologic effects of large doses of epinephrine. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 162, 230-242.

130. Vogt (M.). — Observations on some conditions affecting the rate of hormone output by the suprarenal cortex. *J. of Physiol.*, 1944, 103, 317-332.

131. Wakim (K. G.) and Essex (H. E.). — Comparison of the circulatory effects of epinephrine and norepinephrine. *Circul.*, 1952, 5, 370-379.

132. West (G. B.). — Quantitative studies of adrenaline and noradrenaline. *J. of Physiol.*, 1947, 106, 418-425.

Dépôt légal effectué en 1953 (4e trimestre).

24404. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192).